

Aus dem Institut für Arbeitsphysiologie
der Technischen Universität München
(Direktor: Professor Dr. med. W. Müller-Limmroth)

EIN EXPERIMENTELLER BEITRAG ÜBER DIE BRAUCHBARKEIT
DER ALGOPUPILLOMETRIE IM PHARMAKOLOGISCHEN TEST

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katharina Maetzig
aus Berlin

München 1973

Ein experimenteller Beitrag über die Brauchbarkeit
der Algotupillometrie im pharmakologischen Test

von

Katharina Maetzig



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Müller-Limmroth

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. O.-E. Lund

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juli 1973

Aus dem Institut für Arbeitsphysiologie
der Technischen Universität München
(Direktor: Professor Dr. med. W. Müller-Limmroth)

EIN EXPERIMENTELLER BEITRAG ÜBER DIE BRAUCHBARKEIT
DER ALGOPUPILLOMETRIE IM PHARMAKOLOGISCHEN TEST

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katharina Maetzig
aus Berlin

München 1973

Ein experimenteller Beitrag über die Brauchbarkeit der
Algopupillometrie im pharmakologischen Test

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>1. 0</u> <u>Einleitung</u>	
1. 1 Die Schmerzbahn	1
1. 2 Fragestellung	14
<u>2. 0</u> <u>Methodik</u>	
2. 1 Schmerzapplikation	17
2. 2 Pupillographie	22
2. 3 Versuchsablauf	26
2. 4 Das geprüfte Analgetikum	27
2. 5 Versuchspersonen	27
2. 6 Versuchsbedingungen	28
2. 7 Auswertung des Filmmaterials	29
2. 8 Statistische Methoden	31
<u>3. 0</u> <u>Ergebnisse</u>	
3. 1 Ausgangsmaterial	35
3. 2 Physiologisches Algopupillogramm	37
3. 2. 1 Initialdurchmesser	39
3. 2. 2 Maximale Pupillendurchmesser	41
3. 2. 3 Amplituden	45
3. 2. 4 Initiale Verengung	47
3. 2. 5 Restitution	50
3. 2. 6 Kontraktionsgeschwindigkeit	50
3. 3 Algopupillogramme unter 25, 50 und 100 mg NA 991	
3. 3. 1 Initialdurchmesser	52
3. 3. 2 Maximale Pupillendurchmesser	57
3. 3. 3 Amplituden	59
3. 3. 4 Restitution	67
3. 3. 5 Kontraktionsgeschwindigkeit	69
3. 4 Nebenwirkungen	
3. 4. 1 Parästhesien	71
3. 4. 2 Euphorie	72

3. 4. 3	Kopfschmerzen	72
3. 4. 4	Müdigkeit	73
<u>4. 0</u>	<u>Diskussion der Ergebnisse</u>	74
<u>5. 0</u>	<u>Zusammenfassung</u>	76
<u>6. 0</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	77

Nachwort

Lebenslauf

Ein experimenteller Beitrag über die Brauchbarkeit der Algotupillometrie im pharmakologischen Test

1. 0 E I N L E I T U N G

1. 1 Die Schmerzbahn

Die Empfindungsqualitäten wie Hören, Sehen, Riechen, Tasten etc. sind an spezielle Sinnesorgane gebunden - mit dem Auge kann man nur sehen, mit dem Ohr nur hören; dies wird als Spezifität der Sinnesorgane bezeichnet. Für jeden Rezeptor existiert ein adäquater Reiz (beim Auge z.B. das Licht) und ein inadäquater Reiz (beim Auge würde das z.B. mechanische Reizung bedeuten). In beiden Fällen - bei adäquater wie inadäquater Reizung - vermittelt das Sinnesorgan dieselbe Empfindungsqualität (beim Auge die Lichtempfindung). Diesen Sachverhalt hat 1826 JOHANNES MÜLLER (51) als "spezifische Sinnesenergie" bezeichnet. VON FREY (66) wandte MÜLLERS Konzept der spezifischen Sinnesenergie auch auf die Schmerzempfindung an. Danach fungieren freie Nervenendigungen als Schmerzrezeptoren, welche Schmerz-Impulse erzeugen, die in dünnen ($1 - 6 \mu$) A - δ - (GASSER, 15), in den noch dünneren A - post - δ - Fasern (KOLL et al., 31; KOLL, 32) oder in den nicht-myelinisierten (kleiner als 1μ) C-Fasern (GASSER, 15; BISHOP, 2; HEINBECKER et al., 22) in peripheren Nerven und anschließend im Tractus spinothalamicus lateralis im Rückenmark weitergeleitet werden, um nach Umschaltung in einem Schmerzzentrum des Thalamus in bestimmte Areale des Cortex projiziert zu werden. Diese Theorie ist Teil der allgemeinen Modalitäts- oder Spezifitätstheorie sensorischer Mechanismen der Haut, die in neuerer Zeit von einigen Autoren sowohl vom klinischen als auch vom neurophysiologischen Standpunkt modifiziert bzw. angezweifelt wird (BECKER, 6; AMASSIAN u. DEVITO, 1).

Schmerz kann sowohl thermisch als auch mechanisch, elektrisch und chemisch hervorgerufen werden. Allerdings liegt die Reizschwelle für Schmerzenergie z.B. bei den Schmerzrezeptoren über 100ma. oder aus derjenigen der Warmrezeptoren.

Es ist also nicht möglich, von einem adäquaten Reiz in dem Sinne zu sprechen, wie dies bei den anderen Modalitäten Druck, Berührung, Temperatur etc. möglich ist. Da es aber andererseits nicht gelingt, durch sehr starke Reizung anderer Sinnesrezeptoren Schmerzempfindungen auszulösen, lag der Gedanke nahe, doch eine gewisse Spezifität der Schmerzrezeptoren zu postulieren. Es war SHERRINGTON (63), der den Begriff der Nocizeptoren prägte, in der Annahme, daß diese Rezeptoren durch bestimmte Stoffe erregt werden, die bei einer Gewebsschädigung freigesetzt werden. Dabei kommen vor allem folgende Substanzen in Betracht (HENSEL, 23):

1. Polypeptide, die dem Bradykinin ähnlich sind und zur Gruppe der Plasmakinine gehören; sie entstehen aus dem Blutplasma und finden sich z.B. in Brandblasen und entzündlichen Exsudaten. Kinin-Injektionen verursachen u.U. heftigen Schmerz, doch sind diese Schmerzen gewöhnlich flüchtig.

2. 5-Hydroxytryptamin (Serotonin), das durch Zerfall von Thrombozyten entsteht.

3. Histamin - es bewirkt nach Injektion ins Gewebe eine lokale Kinin-Freisetzung

4. Wasserstoffionen, vor allem bei Entzündungen

5. Kaliumionen.

VON FREY (66) hatte den anatomisch unterscheidbaren Rezeptoren jeweils eine Modalität zugeteilt: Berührung den Meißner'schen Tastkörperchen und den Haarbalggeflechten, Wärme den Ruffini'schen Körperchen, Kälte den Krause'schen Endkolben, Schmerz den freien, myelinarmen Nervenverästelungen. In keinem der zahlreichen späteren Experimente, in denen die Haut histologisch untersucht wurde, wobei zuvor sorgfältig Temperatur-Spots gesetzt wurden (s. Rückblick von HAGEN et al., 19; WEDDELL, 70), wurde ein Anhaltspunkt gefunden, der die anatomischen Korrelationen von VON FREY (66) bestätigte. Auch LELE und WEDDELL (35) befanden sich im Widerspruch zu VON FREY (66), als sie zeigten, daß die menschliche Kornea, die ausschließlich feine freie Nervenendigungen enthält, die morpho-

logisch nicht voneinander zu unterscheiden sind, bei entsprechender Reizung wärme-, kälte-, druck- und schmerzempfindlich ist. IGGO (25, 26) fand, daß die nicht-myelinisierten C-Fasern (mit einem Durchmesser von 0,5 - 1,5 μ), von denen man geglaubt hatte, sie seien ebenso wie die myelinisierten δ - Fasern Schmerzfasern, nachweislich eine Fülle spezifischer Rezeptoren versorgen, die ausschließlich entweder auf Kälte, Wärme oder Berührung ansprechen. Deshalb liegt der Schluß nahe, daß die große Zahl der nicht-myelinisierten Fasern (welche in den Hautnerven die Zahl der myelinisierten Fasern 3 bis 12mal übersteigt) verschiedenen Modalitäten zugeordnet werden muß - genauso wie das bei den myelinisierten Fasern der Fall ist.

Die Beobachtung, daß ein Schmerzreiz zunächst eine "helle", scharfe, gut lokalisierte Empfindung hervorruft, auf welche ein dumpfes, bohrendes, diffuses unangenehmes Gefühl folgt ("schneller" und "langsamer", bzw. "erster" und "zweiter" Schmerz genannt), führte zur Annahme eines schnell- und eines langsamleitenden Systems. GASSER (15) erklärte diese beiden Schmerzarten mit dem Unterschied der Leitungsgeschwindigkeiten in den A - δ - (12 - 30 m/s) und C-Fasern (0,5 - 2,0 m/s), wie auch ZOTTERMANN (74), der langsam- und schnell-leitende periphere Schmerz-Fasern beschrieb. Dies kann geeignet sein, den Versuch zu unternehmen, die unterschiedlichen Schmerzerlebnisse den verschiedenen Faserklassen zuzuordnen. Wie jedoch die Experimente von DÉJÉRINE und ROUSSY (10) zeigen, verschwindet der sog. erste Schmerz, wenn der Nucleus ventralis posterolateralis des Thalamus, in dem der Tractus spinothalamicus lateralis endet, zerstört ist. Der sog. zweite Schmerz hingegen bleibt unverändert erhalten. Diese Tatsache hat etliche Autoren (MAY, 40; PETRÉN, 58; LASHLEY, 34; STERNBACK, 64; MARK et al., 39; BRODAL und ROSSI, 8; MEHLER et al., 43; NOORDENBOS, 55) dazu geführt, eine zweite zentrale Schmerzbahn zu postulieren, die aus Ketten kurzer miteinander verflochtener Neurone besteht. Die Neuronen-Ketten befinden sich

nach MAY (40), PETRÉN (58) und LASHLEY (34) im Vorderseitenstrang des Rückenmarks, nach NOORDENBOS (55) in der grauen Substanz des Vorderhorns.

Daß das Phänomen des "ersten" und "zweiten" Schmerzes nicht allein auf unterschiedlicher Leitungsgeschwindigkeit in den verschiedenen Faserarten beruhen kann, sondern wahrscheinlich auf zwei getrennte Systeme für die Transmission der Schmerzimpulse und auf mehrere unterschiedliche zentrale Repräsentationen der Schmerzerlebnisse zurückzuführen ist, beweisen auch die Ergebnisse von BISHOP (2). Er zeigte, daß auch die anderen Modalitäten wie Berührung, Kälte und Wärme in mehreren Faserklassen mit unterschiedlicher Leitungsgeschwindigkeit transferiert werden. Dennoch gibt es kein Phänomen einer "zweiten und dritten Berührungsempfindung", einer "zweiten Wärme-" und einer "zweiten Kälteempfindung".

Die A -C- und C-Fasern, deren Zellkörper wie die aller sensiblen Fasern in den Spinalganglien liegen, treten nach Trennung vom peripheren Nerven in die laterale Zone der Hinterwurzel des Rückenmarks ein (HASSLER, 21). Zu einem gewissen Teil enden sie an den kleinen vegetativen sympathischen und parasympathischen viszeromotorischen Wurzelzellen, die in der Seitensäule und in der zwischen Hinter- und Vordersäule liegenden Substantia intermedia lateralis verstreut sind. Die Neuriten der sympathischen Vorderwurzelzellen ziehen durch die ventrale Wurzel zum Grenzstrang bzw. den prävertebralen Ganglien und versorgen nach Umschaltung in den Ganglien Haut und Eingeweide viszeromotorisch (Kontraktion der glatten Muskulatur, Drüsensekretion, Gefäßverengung). Die parasympathischen Wurzelzellen liegen medial von den vorigen. Ihre Neuriten ziehen durch die hintere Wurzel zum Spinalganglion als gefäßerweiternde, schweißhemmende und pilomotorische Fasern zur Haut. Auf Grund dieser direkten Verbindung genügt nach RANSON und BILLINGSLEY (59) eine laterale Durchschneidung der Hinterwurzeln, um die nach Schmerzreizung im

Tierversuch auftretenden Begleiterscheinungen wie Blutdrucksteigerung, Erhöhung der Atemfrequenz und Abwehrbewegungen auszuschalten.

Der größte Teil der A - $\bar{C}$ - und C-Fasern teilt sich im medialen Areal der Zona terminalis (Lissauer'sche Randzone) in einen auf- und absteigenden Ast (EARLE, 12). Das erste Neuron der Schmerz-Afferenz endet nach Eintritt in die Hinterwurzel im Hinterhorn an den Zellen der Substantia gelatinosa und an den über die Hintersäule verstreuten großen Hinterhornzellen, die im Lumbal- und Sakralmark den Nucleus centralis columnae posterioris bilden.

Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß Konvergenzen von myelinisierten und nicht-myelinisierten peripheren Fasern auf gemeinsame sensorische Neurone im Rückenmark bestehen (MENDELL, 47). Es wurde gezeigt, daß ein einzelnes Axon der lateralen Hintersäule der Katze sowohl auf A-Faser- als auch auf C-Faser-Stimulation antwortete, jedoch mit jeweils einem anderen Impulsmuster. Darüber hinaus antworteten nach BECKER et al. (6) einzelne Zellen des Mittelhirns sowohl auf Reizung von dicken als auch von dünnen Fasern (s.a. AMASSIAN u. DEVITO, 1). Diese Befunde stehen im Gegensatz zu der von VON FREY (66) postulierten Faser-Spezifität.

Zwar sprechen die beiden Faserklassen der A - $\bar{C}$ - und der C-Fasern unterschiedlich auf bestimmte Einwirkungen wie Cocain und Asphyxie an (LEWIS u. POCHIN, 36) - durch Cocain wird zuerst das C-Potential und damit der 2. brennende Schmerz, unter Asphyxie dagegen das A - $\bar{C}$ - Potential mit dem ersten stechenden Schmerz ausgelöscht - doch geben MELZACK und WALL (46) zu bedenken, daß ein partieller Nervenblock etliche Eigenschaften des afferenten Inputs verändert, so daß kein Grund besteht, Aktivitäts-Abnahme sowohl von Amplitude als auch Frequenz in einer Faserklasse als die einzig mögliche Erklärung für die beobachteten Phänomene anzusehen. Der partielle Nervenblock verändert nämlich (1) die relative Aktivität unter den verschiedenen Faserklassen, (2) die maximale

Impuls-Frequenz in der blockierten Zone, (3) die Zahl der aktiven Fasern, (4) die Spontanaktivität und (5) bei verminderter Durchblutung im Druckmanschettenversuch die Leitungseigenschaften in den peripheren Nervenanteilen.

MELZACK und WALL (46) nehmen an, daß gegenseitige Beeinflussung der Faserklassen zusätzlich zu komplexen Steuerungsmechanismen, die bereits die Transmission am ersten Neuron im Rückenmark regeln, eine wichtige Rolle spielen, nämlich daß das System der dicken, myelinisierten Fasern einen hemmenden Einfluß auf das System der dünnen, nicht-myelinisierten Fasern bei Beginn der ersten zentralen Synapse hat. Dieses Konzept wurde zur Erklärung der Schmerz-Phänomene bei postherpetischer Neuralgie, bei diabetischer oder alkoholischer Neuropathie und bei Tabes dorsalis herangezogen, wo die dicken Fasern in weitaus größerem Maße als die dünnen zerstört werden (NOORDENBOS, 55). KERR und MILLER (28) zeigten, daß bei Patienten mit Trigeminus-Neuralgie im Ganglion Trigemini und in der angrenzenden Hinterwurzel beträchtliche proliferativ-degenerative Veränderungen der Markscheiden der dickeren Fasern zu beobachten sind, während die Zahl der dünnen Fasern unverändert ist. Vergleichbare experimentelle Demyelinisation führt zu einer Reduktion der Leitungsgeschwindigkeit in zuvor schnell-leitenden Fasern (McDONALD, 41).

Wenn die Annahme, daß Impulse, die auf Grund bestimmter Reize (wie Druck, Temperatur etc.) entstehen, in jeweils gesonderten Fasern zentralwärts geleitet werden und auf Grund ihrer anatomischen Faserzuordnung identifiziert werden (VON FREY, 66) falsch ist, dann erhebt sich die Frage, auf welche Art und Weise denn die zentrale Identifikation von peripher ausgelösten Reizen geschieht. Seit langem bekannt ist die Tatsache, daß die Entladungsfrequenz der Mechanorezeptoren proportional der Kraft des einwirkenden Reizes ist, der eine entsprechende Deformation des Rezeptors verursacht (WERNER u. MOUNTCASTLE, 71). Dies legt den Schluß nahe, daß die Information über die Intensität dieses speziellen Reizes zentral-

wärts als eine Funktion der Entladungsfrequenz in den dicken peripheren Fasern geleitet wird. Für die sensorische Diskrimination sind ferner die feineren Aktivitätsprofile von besonderer Wichtigkeit. BECKER et al. (4,5) haben gezeigt, daß in einzelnen Neuronen des medialen Mesenzephalon verschiedene Antworttypen auf starke elektrische Reizung hin entstehen können. MENDELL (47) hat ähnliche Antwortbilder auf Reizung von A- und C-Fasern in der dorsolateralen Säule der Katze beschrieben. Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß die Erkennung der verschiedenen Reize über ein bestimmtes Impulsmuster oder einen Code vor sich geht.

Das Phänomen der Head'schen Zonen und kombinierten Segmentzonen von Mc' Kenzie beruht wahrscheinlich auf einer differenzierten Schaltung am ersten zentralen Neuron in der Substantia gelatinosa. Solche fortgeleiteten Schmerzen, die nicht im irritierten Organ selbst, sondern in einer somatischen Region auftreten, die oft weit vom Reizort entfernt ist, treten gewöhnlich in Strukturen auf, die von demselben Embryonalsegment stammen wie das Organ, in dem der Schmerz entsteht (Dermatomregel). Mc' KENZIE (37) stellte auf der Basis dieser Beobachtung die Konvergenz-Fazilitationstheorie der ausstrahlenden Schmerzen auf: Die von erkrankten Organen stammenden afferenten Impulse bringen in Höhe der Eintrittsstelle ins Rückenmark einen Herd mit einem elektrischen Depolarisationsfeld zustande, dessen gesteigerte Erregbarkeit auf die Synapsen derjenigen Schmerzempfindungsfasern im Sinne einer Senkung der Schwelle übergreift, die von dem Hautbezirk stammen, der von demselben Rückenmarksegment versorgt wird. Von den viszerale Impulsen werden somit die aus der Haut kommenden Schmerzimpulse, die allein keine Schmerzempfindung hervorgerufen hätten, gebahnt.

Nach der Konvergenz-Projektionstheorie der fortgeleiteten Schmerzen (RUCH, 61) enden sowohl die Viszeral- als auch die Hautafferenzen in derselben Nervenzelle an bestimmter Stelle der Empfindungsbahn; ihre Erregung wird als Schmerz

in die Rinde projiziert. Die Erregung greift auf quergestreifte Effektor- oder sekretomotorische Drüsenfasern über, deren Erregungszustand den oben beschriebenen Symptomenkomplex herbeiführt.

Wie aus der Besprechung des fortgeleiteten Schmerzes ersichtlich, ist die Transmission eines Reizes im Rückenmark nicht nur abhängig von der Art des Reizes und seiner Stärke, sondern auch von bahnenden und hemmenden Einflüssen. MELZACK und WALL (46) stellten die Gate-Control-Theorie des Schmerzes auf, die der Substantia gelatinosa eine höchst bedeutsame Rolle für die Bahnung oder Hemmung der afferenten Impulse zuschreibt: Reizung der Haut ruft neurale Impulse hervor, die in drei Systeme des Rückenmarks geleitet werden: (1) in die Zellen der Substantia gelatinosa des Hinterhorns, (2) in die Fasern der Hintersäule, die zum Cortex projizieren, (3) in die ersten zentralen Transmission-Zellen (T-Zellen) im Hinterhorn. Die Substantia gelatinosa funktioniert als ein Gate-Control-System, das die Transmission der Impulse von den peripheren Fasern zu den T-Zellen moduliert. Die afferenten Muster im Hintersäulen-System wirken als ein zentraler Kontroll-Auslöser, der selektive Gehirnprozesse aktiviert, die die modulierenden Eigenschaften des Gate-Control-Systems beeinflussen. Die T-Zellen aktivieren neurale Systeme, zu denen auch das System gehört, das für Antwort und Wahrnehmung verantwortlich ist.

Die Gate-Control-Theorie stützt sich u.a. auf die Beobachtung von HAGBARTH und KERR (18) und MAGNI et al. (38), wonach afferente Impulse während der Transmission von descendierenden Impulsen oder (WALL u. CRONLY DILLON, 68) von aufsteigenden Impulsen gehemmt oder modifiziert werden. Für diese Theorie spricht auch die Tatsache, daß die Schmerzwahrnehmung nicht einfach eine Funktion eines physischen Schadens ist. Sie wird beeinflusst von Erfahrung (MELZACK u. SCOTT, 44), Aufmerksamkeit und Erwartung (HALL u. STRIDE, 20), Angst (HILL et al., 24) und von der Bedeutung der Situation, in

der der nocizeptive Reiz erfolgt (PAWLOV, 56; BEECHER, 3), d.h. daß die Reticulärformation, die den Grad der Aufmerksamkeit und Gespanntheit bestimmt, und das limbische System, das die Verknüpfung mit den affektiven Komponenten herstellt, bedeutsame Einflüsse auf den afferenten Input und damit auf die Schmerzwahrnehmung ausüben können.

Die afferenten nocizeptiven Impulse aus der Peripherie werden vom ersten zentralen Neuron im Hinterhorn an in zwei großen Systemen zum Gehirn geleitet: (1) über den klassischen, phylogenetisch jungen Tractus spinothalamicus lateralis in den ventrobasalen Thalamuskern, und (2) über uneinheitlich und verstreut laufende Fasern, die die phylogenetisch ältere paläo-spinothalamische Bahn ausmachen, in die Formatio reticularis des Hirnstamms und den medialen Thalamus (Nucleus parafascicularis und Nuclei intralaminares). Auf die Existenz dieser beiden Systeme werden zwei neurophysiologische Prozesse, die die Schmerzempfindung realisieren, zurückgeführt: ein sensorisch-diskriminativer Prozeß, durch den die nocizeptiven Reize in Raum, Zeit und in ihrer Intensität registriert werden, und zweitens eine motivierende-affektive Komponente, welche die Flucht- und Abwehrreaktionen des Organismus auf den Reiz bestimmt (STERNBACK, 64; WAY, 69).

Das zweite Neuron des Tractus spinothalamicus lateralis ist eine Strangzelle, beginnt im Nucleus centralis columnae posterioris, kreuzt sofort in der Commissura alba, strahlt fächerförmig aus und zieht im Vorderseitenstrang bis zum Thalamus. Oberhalb der Decussatio lemniscorum schließt es sich den Fasern der Hinterstrangbahn an. Die Schmerzempfindungen aus den Eingeweiden, der Anogenitalregion und dem Thorax werden gekreuzt und ungekreuzt zum Thalamus und Hypothalamus geleitet. Eingeweideschmerzen können deshalb nur durch doppelseitige anterolaterale Chordotomie beseitigt werden.

Die Faserdicke im Tractus spinothalamicus lateralis ist nicht einheitlich, jedoch sind 61 % der Fasern nicht dicker als 2 μ und leiten mit einer Geschwindigkeit von 25 m/s (WHITELOCK u.

PERL, 73). Die Fasern ordnen sich ihrer Dicke nach von ventral nach dorsolateral an, die dünnsten sind auf der ventralen Seite zu finden. Zwischen den Schmerzfasern (54 %) laufen auch Fasern anderer Modalitäten wie Kälte (9%) und Wärme (37 %) (SWEET et al., 65).

In seinem weiteren Verlauf tritt der Tractus spinothalamicus lateralis direkt in den Hirnstamm ein, wo er einen großen Teil seiner Fasern an Kerne des Mittelhirns abgibt. Der Teil, der gemeinsam mit dem Lemniscus medialis ohne Umschaltung den Nucleus ventralis postero-lateralis des Thalamus erreicht, soll nach GLEES und BAILEY (16) nur noch 1 500 myelinisierte Fasern auf der Höhe der oberen Vierhügel enthalten. Die Einstrahlung des Tractus spinothalamicus lateralis erfolgt segmentweise und zeigt außerdem noch eine somatotopische Gliederung indem die Zentren für Kopf, Arm und Bein von medial nach lateral angeordnet sind.

Aus dem Nucleus ventrocaudalis parvocellularis des Thalamus werden die Impulse weiter zum Cortex geleitet, und zwar zur Area 3 b des Gyrus postcentralis. Allerdings scheint dieses cortikale sensorische Feld, in dem die Lokalisierung der Schmerzempfindung geschieht (PENFIELD u. BOLDREY, 57) nicht die einzige cortikale Projektionsstelle zu sein. PENFIELD und BOLDREY (57) berichten, daß wache Patienten, die stereotaktisch cortical gereizt wurden und nach jeder Reizung die Empfindungsqualität angeben mußten, von 426 verschiedenen sensorischen Wahrnehmungen nur 11 (=2,5 %) als schmerzhaft bezeichneten. Der Schmerztyp war scharf und gut lokalisiert. Auch die Tatsache, daß eine Läsion im Gyrus postcentralis selbst nur zur Hypalgesie und nicht zur Analgesie führt, spricht für die Existenz weiterer corticaler Schmerzrepräsentationsfelder. Tatsächlich besteht ein zweites sensibles Feld an der Oberwand der Sylvi'schen Spalte, dem bei der Katze der Gyrus ectosylvius anterior entspricht.

Weiterhin bestehen Beziehungen vom Thalamus zum Frontallappen des Cortex, wo die Selbstrepräsentation des Schmerzes

geschieht, die Integration in die Erlebnissphäre der Persönlichkeit. Um die Schmerzempfindung von ihrem unangenehmen subjektiven Charakter zu trennen, wurde die präfrontale Leukotomie durchgeführt. Die Patienten fühlten zwar weiterhin den vorher quälenden Schmerz, ohne ihn jedoch emotionell zu bewerten. Es bildete sich eine gewisse Indolenz (Analgothymie) aus. Da die Area 8 der orbito-frontalen Rinde das Zentrum für Kopf- und Augenwendungen enthält und durch Assoziationsfasern mit dem Occipitalhirn verbunden ist, erklärt sich die nach Leukotomie auftretende Nichtbeachtung aller Reize. Diese thalamo-orbito-frontalen Verbindungen leiten vor allem ascendierende Impulse aus den reticulären Kernen des Hirnstammes, die wiederum vom paläo-spino-reticulo-thalamischen System gespeist werden.

Das paläo-spino-reticulo-thalamische System besteht aus Ketten von Neronen (NOORDENBOS, 55), die an Schaltkernen der pontobulbären *Formatio reticularis* enden, und aus Fasern, die den *Tractus spinothalamicus lateralis* vor seinem Eintritt in den Thalamus auf Höhe der Medulla und des Mittelhirns verlassen (BRODAL u. ROSSI, 8; MEHLER et al., 43). Das multisynaptische System der kurzen Neuronenketten besteht aus kurzen spino-spinalen oder proprio-spinalen Fasern, die beim Menschen in großer Zahl gefunden wurden (NATHAN, 54). Diese Fasern befinden sich vorwiegend im anterolateralen Quadranten, aber auch in den tieferen Regionen der Hintersäule. Ihre Zellkörper liegen in der grauen Substanz des Vorderhorns.

Schon auf der Höhe der Medulla oblongata verlassen Fasern und Kollateralen den *Tractus spinothalamicus lateralis* und enden in Kerngebieten der *Formatio reticularis*. Es wird angenommen, daß das Aktivitätsniveau der *Formatio reticularis* einen wesentlichen Einfluß auf den sensorischen Input hat-- vermutlich geschieht das über das komplexe Geschehen des Gate-Control-Systems. Die *Formatio reticularis* spielt weiterhin nach BOWSHER (7) eine ursächliche Rolle bei der Entstehung des sog. zweiten Schmerzes. Entsprechend seiner Verzweigungen

werden Durchschneidungen des Tractus spinothalamicus lateralis immer unwirksamer in Bezug auf die gewünschte Analgesie je weiter rostral der Schnitt geführt wird. Bei Durchschneidung im Mittelhirn treten immer wieder ausstrahlende Spontanschmerzen auf. Unilaterale Chordotomien pflegen gewöhnlich wirksamer Schmerzen zu unterbinden, jedoch ist der Effekt oft von nicht allzulanger Dauer. In den Fällen, in denen eine anterolaterale Chordotomie eine anhaltende Analgesie bewirkte, wurde beobachtet, daß der Eingriff den größten Teil der Vorder- und Seitensäule des Rückenmarks zerstört hatte und damit auch eine große Zahl von aufsteigenden Fasern des paläo-spino-reticulo-thalamischen Systems unterbrochen hatte (WHITE u. SWEET, 72; GRAF, 17; FRENCH et al., 14).

Der Tractus spinothalamicus lateralis gibt aber nicht nur Fasern an die Formatio reticularis ab, er erhält auch aus der Reticulärformation dort entspringende Fasern, die ihn wieder auffüllen. Der zum Kleinhirn projizierende Nucleus reticularis lateralis empfängt Fasern des Tractus spinothalamicus lateralis (KOHNSTAMM u. QUENSEL, 30). Diese Verbindung scheint für das Schmerzproblem von untergeordneter Bedeutung zu sein. Kerngebiete der Reticulärformation, die Zustrom aus dem Tractus spinothalamicus lateralis erhalten, sind der Nucleus gigantocellularis, paragigantocellularis dorsalis und lateralis, der Nucleus centralis pars ventralis, der Nucleus raphae pallidus und der Nucleus interfascicularis hypoglossi (ROSSI u. BRODAL, 60).

Weiterhin enden Fasern an Kernen des Tectum und Tegmentum: Nucleus tegmenti pedunculopontinus interstitialis und paralemniscalis, Nucleus intercollicularis und dem Nucleus parabigeminus. Elektrische Reizung in diesem Gebiet führt im Tierversuch zu Lautäußerung und Fluchtversuchen, vermutlich als Folge eines Schmerzaffektes. Nach WALKER (67) repräsentiert das Tectum das am weitesten caudal gelegene Schmerz-Integrations-Zentrum.

Eine weitere wichtige Verbindung des Tractus spinothalamicus

lateralis besteht mit dem Höhlengrau des Aquäduktus Sylvii und des vorderen Teiles des IV. Ventrikels (MEHLER, 42). Hier bekommt die Schmerzbahn Anschluß an das Limbische System, das vorwiegend an der Gestaltung der Affektbetonung, bzw. des affektiven Gesamtverhaltens im Rahmen der Selbst- und Arterhaltung beteiligt ist (KLÜVER, 29). Ausschaltung dieses Gebietes führt zu verminderter Reaktion auf nocizeptive Reize (MELZACK, STOTLER u. LIVINGSTON, 45).

Die zahlreichen Verbindungen der Schmerzbahn mit der Formatio reticularis erklären den starken Weckeffekt, den ein nocizeptiver Reiz hervorruft. Kein anderer sensorischer Input ist in der Lage, eine ähnliche Weckreaktion hervorzubringen. Wahrscheinlich steht auch dieses Phänomen im Dienst der Selbsterhaltung.

MELZACK, STOTLER und LIVINGSTON (45) beschrieben eine Verbindung der Schmerzbahn mit der zentralen Haubenbahn. Bei Läsion dieser Bahn entsteht eine beidseitige Hyperpathie. Katzen z.B. verhalten sich dann so, als ob sie von Spontanschmerzen geplagt würden.

Die diversen ascendierenden Systeme des paläo-spino-reticulo-thalamischen Systems werden in anderen Kernen des Thalamus umgeschaltet, als dies bei dem oligosynaptischen spinothalamischen System geschieht. Direkte Fasern, die mit dem Tractus spinothalamicus lateralis ziehen, enden beim Durchtritt durch die Porta thalami im basalen Nucleus limitans (WHITELOCK u. PERL, 73). Afferenzen aus dem peri-aquäduktialen Höhlengrau, aus der Formatio reticularis und dem Tegmentum werden in den Kernen der Lamella medialis thalami (Nucleus paracentralis, centralis lateralis und parafascicularis) umgeschaltet (MEHLER, 42). Diese Kerne haben bekanntlich Verbindungen zum Pallidum (HASSLER, 21), das wahrscheinlich die primitiven Schmerzerlebnisse integriert.

Diese subcorticalen Schmerz-Integrationszentren wie Tectum, Pallidum und Limbisches System sind vermutlich dafür verantwortlich, daß nach Zerstörung der Thalamus-Cortex-Verbindung

nocizeptive Impulse weiterhin verarbeitet und anderen Strukturen übermittelt werden können. Auch das Phänomen des Thalamusschmerzes läßt sich aus den beschriebenen Verflechtungen erklären. Die caudalen Ventralkerne und deren corticale Verbindungen sind zerstört, dennoch leiden diese Patienten unter Hyperpathie und Spontanschmerzen. Für die Entstehung dieser Schmerzen reicht es offenbar aus, wenn die Kerne der Lamella medialis und der Nucleus limitans erregt werden. Diese subcorticalen Schmerzsysteme stehen unter physiologischen Bedingungen unter einem dämpfenden Einfluß des Cortex.

1. 2 . Fragestellung

Die kurze Darstellung der komplizierten Wege, die ein Schmerzreiz durchläuft, bis er wahrgenommen und lokalisiert werden kann, bis dem Schmerzerlebnis eine emotionale Komponente zugefügt wird und das Erlebnis selbst von der Persönlichkeit, dem "Ich" integriert und verarbeitet werden kann, macht deutlich, wie schwierig es ist, einen objektiven, reproduzierbaren Maßstab für den subjektiv wahrgenommenen Schmerz zu finden. Schon die qualitative Beschreibung des Schmerzes macht große Schwierigkeiten: die Begriffe 'beißend', 'schneidend', 'brennend', 'bohrend' bezeichnen jeweils die Art des nocizeptiven Reizes, der den Schmerz zu verursachen scheint, sagen aber über die Wahrnehmung selbst nichts aus. Bedenkt man, daß Schmerzwahrnehmung - wie oben ausgeführt - von Erfahrung, Aufmerksamkeit und Erwartung, Angst und von der Bedeutung der Situation über das Gate-Control-System und dem Aktivierungsniveau der Formatio reticularis gesteuert wird, so wird klar, daß auch quantitative Aussagen über die Schmerzwahrnehmung nicht gemacht werden können. Die Messung der pharmakologisch bedingten Hyp- oder Analgesie orientiert sich deswegen auch nicht an der objektiven Schmerzwahrnehmung, sondern an dem Unterschied zwischen medikamentös beeinflusster Schmerzreaktion und normaler, d.h. physiologischer Schmerzreaktion. MOUNTCASTLE et al. (50)

haben festgestellt, daß unter Laboratoriumsbedingungen die Beeinflussung der Schmerzempfindung durch den Cortex und sub-corticale Strukturen weitgehend reduziert sind, so daß psychophysische Funktionen in den Vordergrund treten.

Die routinemäßig im Tierversuch ausgeführten Analgesie-Messungen bedienen sich gut dosierbarer Schmerzreize wie Temperaturreize (z.B. Hot-plate), Druck (Nadelstiche oder Kneifen) oder elektrischer (Sensotest) bzw. chemischer Reize. Die unbedingten Reflexe wie In-die-Höhe-Springen, Flucht, Unruhe, Schreien, Blutdruckveränderungen oder Veränderungen der elektrischen Leitfähigkeit der Haut (psychogalvanischer Hautreflex) werden registriert und ihre Abschwächung durch den Vergleich mit den nicht-pharmakologisch beeinflussten Reaktionen beurteilt.

Analgesiemessungen beim Menschen beschränken sich in der Hauptsache auf subjektive Angaben der Versuchsperson über Art und Stärke des Schmerzes. So wird z.B. mit elektrischen und thermischen Testreizen die Schmerzschwelle ermittelt und deren Änderung unter Analgetica-Applikation festgestellt oder Patienten mit pathologischen Schmerzen geben an, wann ein zusätzlicher Testreiz genauso stark ist wie der pathologische Schmerz (KAST, 27). MÜLLER-LIMMROTH (52, 53) und SCHWALM (62) haben mit der algotopillometrischen Methode einen Weg angegeben, auch beim Menschen Analgesiemessungen anhand der Verminderung einer vegetativen Reaktion auf Schmerz durchzuführen: der schmerzbedingten Mydriasis.

Der afferente Schenkel dieses Reflexbogens verläuft nach nocizeptiver Reizung des distalen Teils des Unterarms in Höhe des 7. Halsmarksegments zur Umschaltstelle des 1. Neurons im Rückenmark. Von der Substantia gelatinosa kreuzt er in der vorderen Kommissur zur Gegenseite und gelangt im Tractus spino-thalamicus lateralis zum Nucleus ventralis postero-lateralis des Thalamus, wo das 2. Neuron endet. Hier beginnt das 3. Neuron, das in den Cortex projiziert.

Die Fasern des paläo-spino-reticulo-thalamischen Systems en-

den u.a. an den diversen Kernen der *Formatio reticularis*, dem Tectum, dem zentralen Höhlengrau des *Aquäducus Sylvii* und dem *Centrum medianum* des Thalamus. Vermutlich liegen hier im Hypothalamus, Hirnstamm und Mittelhirn die Relais-Stationen für die Verbindung von afferentem zum efferenten Schenkel des Reflexbogens für die schmerzbedingte Mydriasis. Nach Exstirpation des Ganglion cervicale superius läßt sich die schmerzbedingte Pupillenerweiterung nicht mehr auslösen (Horner'scher Symptomenkomplex bei Sympathicusausfall: Miosis, Ptosis, Enopthalmus). Das Ganglion cervicale superius erhält seine sympathischen Fasern aus dem 8. Zervikal- und dem 1.-3. Thorakalsegment, die über die Rami communicantes albi in den Grenzstrang gelangen. Die postganglionären Fasern steigen mit der Arteria carotis interna wieder zur Schädelbasis auf. Sie gelangen mit dem Plexus cavernosus und den Ästen des Nervus optalmicus zum Auge. Nach KUNTZ und RICHINS (33) wird die Dilatation der Pupille durch Hemmung des M. sphincter pupillae über adrenergische Fasern in kurzen Ciliarnerven erreicht.

Die Algotupillometrie ist also auf Grund der Natur der Reflexbahn für die schmerzbedingte Mydriasis in der Lage, die analgetische Wirkung all jener Analgetica zu erfassen, die einen hemmenden Einfluß auf diese Reflexbahn ausüben. Die Wirkung von cortical angreifenden Analgetica kann jedoch nicht im Algotupillogramm registriert werden- mit Ausnahme der Miose, wie sie z.B. von Derivaten der Morphinreihe, aber auch von deren Antagonisten Nalorphen und Levallorphan hervorgerufen wird (ELLIOT, 13).

In der vorliegenden Arbeit wurden die einzelnen Phasen der schmerzbedingten Mydriasis algotupillometrisch gemessen und analysiert. Sie wurden mit den Phasen der Mydriasis, die unter medikamentöser Einwirkung gemessen wurde, verglichen. Auf diese Art und Weise sollte die analgetische Wirksamkeit des Analgetikums beurteilt werden.

2. 0 M E T H O D I K

Die Methode der Algotupillometrie besteht darin, einer Versuchsperson in bestimmten Zeitabständen über am Arm angebrachten Elektroden Schmerzreize zu verabreichen und gleichzeitig die Pupillenreaktion kinematographisch zu erfassen.

Die Versuchsanordnung sollte gewährleisten, daß die einzelnen Schmerzreize von konstanter Stärke und Länge waren, um sie einwandfrei reproduzieren und die darauffolgenden Reaktionen miteinander vergleichen zu können. Sie sollten an der gleichen Hautstelle ausgelöst werden, um etwaige Sensibilitätsänderungen wegen Erregung von mehr oder weniger Schmerzrezeptoren als in der Vergleichsmessung zu vermeiden. Die Schmerzreize selbst waren so beschaffen, daß sie nur die oberflächlich in der Haut liegenden Schmerzfasern und -rezeptoren erreichen konnten, nicht aber Muskel- oder mit dicken peripheren gemischten Nerven ziehende Schmerzfasern. Die Apparatur zur Registrierung der Pupillenreaktion sollte mit konstanter Bildgeschwindigkeit arbeiten, sich in immer demselben Abstand zur Versuchsperson befinden und ein möglichst kurzbrennweitiges Objektiv besitzen, um das zu filmende Auge möglichst groß abbilden zu können. Außerdem mußte der Zeitpunkt der Schmerzapplikation exakt auf dem Film markiert werden, um beim späteren Ausmessen der Filmbilder die Pupillen ausmachen zu können, die sich unter Schmerzeinfluß erweitert hatten.

In der vorliegenden Arbeit wurde die von MÜLLER-LIMMROTH (52) entwickelte und von SCHWALM (62) modifizierte Methode zur Algotupillometrie angewandt.

2. 1 Schmerzapplikation

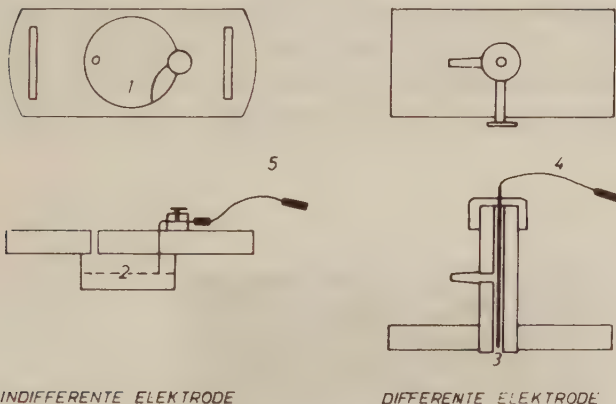
Zur Schmerzerzeugung waren notwendig

- zwei Elektroden
- ein Reizstromgenerator
- eine Relaischaltung

2. 1. 1 Elektroden

Es handelt sich bei den verwandten Elektroden im Prinzip um Flüssigkeitselektroden. Der Vorteil, den diese Elektroden bieten, liegt darin, daß sie von der Hautfeuchtigkeit unabhängig sind und sich damit ihr Eigenwiderstand nicht ändert.

FLUSSIGKEITSELEKTRODEN ZUR ELEKTRISCHEN SCHMERZREIZUNG



- 1 FLUSSIGKEITSKAMMER
- 2 SILBERBLECHSIEB
- 3 SILBERSTAB

- 4 STROMZUFÜHRENDES KABEL
- 5 STROMABLEITENDES KABEL

Abb. 1 : Schematische Darstellung der für die Schmerzreizung verwandten Flüssigkeitselektroden (MÜLLER-LIMMROTH u. SCHWALM, 53)

Als differente Elektrode wurde eine nach dem Prinzip von MONJÉ und RITTER (49) entwickelte Elektrodenart verwandt (s. Abb. 1). Sie besteht aus einer Silberdrahtnadel, die über ein Kabel mit dem Reizstromgenerator verbunden wird. Diese Silberdrahtnadel ist über einen Schraubverschluß in einem 6 cm langen Plexiglaszylinder mit einem inneren Durchmesser von 2 mm befestigt, der selbst wiederum in eine Plexiglasplat-

te eingelassen ist, die direkt auf der Haut aufliegt. Die Nadel ist nach dem Aufschrauben auf den Plexiglaszylinder 3 mm vom unteren Zylinderrand, d.h. von der Haut, entfernt. Zwischen Nadel und Haut befindet sich Kontaktflüssigkeit, die vom oberen Ende des Plexiglaszylinders mit einer Spritze eingefüllt wird.

Die indifferente Elektrode besteht aus einem Silberblechsieb mit einem Durchmesser von 30 mm, das in einen kurzen dicken Plexiglaszylinder von 8 mm Höhe und demselben Durchmesser wie das Sieb eingelassen ist. Am oberen Ende ist der Zylinder mit einer Plexiglasplatte verschlossen, in der sich zwei Öffnungen zum Einfüllen der Flüssigkeit befinden. Das Silberblechsieb ist mit dem stromableitenden Kabel verbunden.



Abb. 2 : Die Reizelektroden werden mit gelochten Gummistreifen an der Dorsalseite des Unterarms befestigt. Die differente Elektrode liegt dabei stets distal zur indifferenten.

Am Arm wurden beide Elektroden mit gelochten Gummistreifen so befestigt, daß möglichst keine venöse Stauung entstand. Die differente Elektrode lag stets distal von der indifferenten. Es wurde ausschließlich die Dorsalseite des Unterarms benutzt

(s. Abb. 2). Die Elektroden wurden mit Kontaktflüssigkeit (Elektrodenkontaktpaste 1 : 10 verdünnt) mit einer Spritze gefüllt. Bei der differentiellen Elektrode mußte dazu das Ansatzstück abgeschraubt werden.

2. 1. 2 Reizstromgenerator

Die Schmerzreize produzierte ein Impuls-Generator (Neuro-ton 510; Fa. Siemens). Der einzeln ausgelöste Reiz von 2,2 s Dauer bestand aus Impuls-Folgen von 2,4 ms Impulsdauer und einer Dauer von 8 ms zwischen den Impulsen (Exponentialstrom, neo-faradischer Strom) (s. Abb. 3).

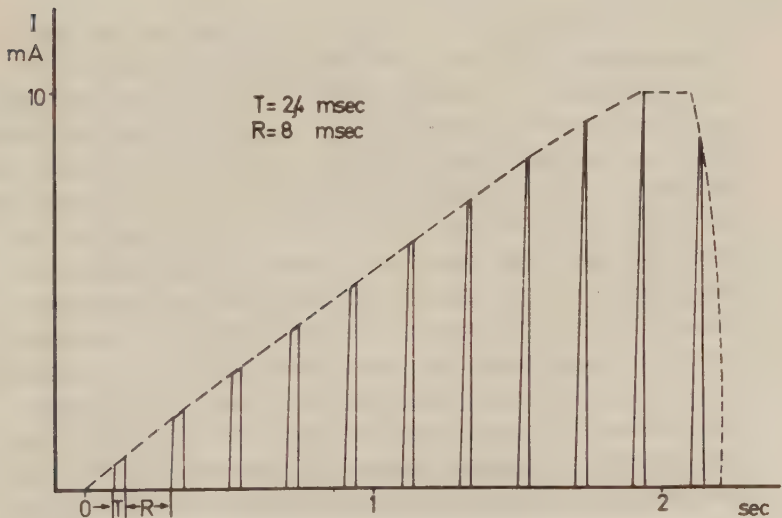


Abb. 3: Graphische Darstellung einer für die Schmerzreizung benutzten Impuls-Folge von 2,2 s Dauer. Der Einzelimpuls, der einem Exponentialdreieck entsprach, dauerte 2,4 ms. Daran schloß sich eine Pause von 8 ms an. Die Einzelimpulse sind der besseren Übersicht halber nicht maßstabsgerecht gezeichnet worden. Eine Impuls-Folge bestand reell aus 211 Einzelimpulsen.

Die Impulsform entsprach einem Exponentialdreieck. Die Spitzenstromstärke betrug 10 mA; als Gleichstromwert an den Elektroden wurden 0,15 mA ermittelt. Eingestellt wurden die Impuls-Folgen auf 9 Schwellungen/min, von denen aber jeweils nur eine Schwellung über eine Relaisschaltung vom Versuchsleiter per Hand zur Reizung ausgelöst wurde. Als Genauigkeit und Konstanz der eingestellten Werte werden vom Hersteller des Gerätes $\pm 10\%$ angegeben. Der Hautwiderstand betrug 150 - 200 k Ω . Die fünf Schmerzreize, die einer Versuchsperson im Verlauf einer Stunde verabreicht wurden, riefen keine sichtbaren Gewebsveränderungen hervor.

2. 1. 3 Relaisschaltung

Eine Relaisschaltung zwischen den Elektroden und dem Reizstromgenerator ermöglichte die Einzelauslösung einer 2,2 s dauernden Impulsfolge aus den periodisch vom Reizstromgenerator angebotenen Reizen und die gleichzeitige Markierung des Schmerzreizes auf dem gefilmten Bild mittels eines Glühlämpchens, das synchron mit der Reizapplikation aufleuchtete und so angebracht war, daß sein Licht sich in der Pupille widerspiegelte. Die periodisch vom Reizstromgenerator ausgesandten Impulsfolgen bewirkten über einen Elektromagneten den Kontaktschluß des Relais I (s. Abb. 4), wodurch ein durch zwei 1,5 V-Batterien erzeugter Schwachstromkreis geschlossen wurde und eine Kontrolllampe (1,5 V) zum Aufleuchten gebracht wurde. Diese Kontrolllampe ermöglichte die Einzelauslösung des Schmerzreizes insofern, als der Versuchsleiter dadurch über zeitliche Abfolge der vom Reizstromgenerator angebotenen Reize und der darauf folgenden Pausen informiert war. So konnte während einer Pause der Kontakt für die Reizelektroden geschlossen werden.

Zugleich wurde damit auch der Kontakt zwischen Relais II und dem Schwachstromkreis geschlossen. Dadurch leuchtete die Reizmarkierungslampe (6,2 V) synchron zum applizierten Schmerzreiz auf.

NEUROTON

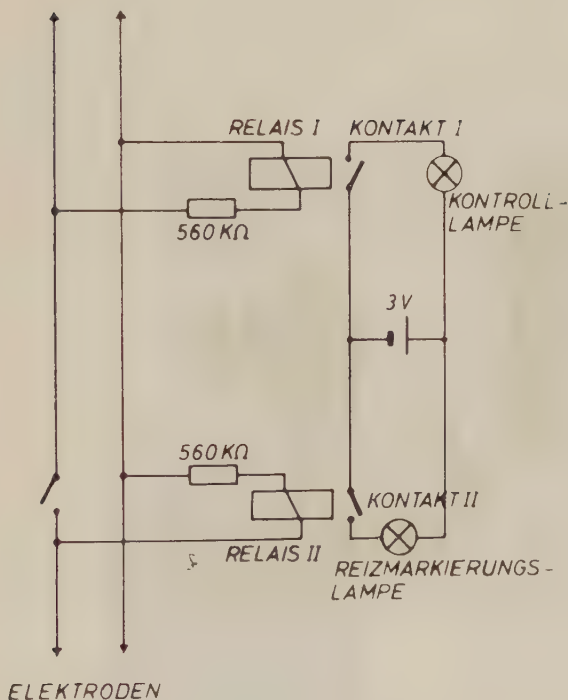


Abb. 4:

Schematische
Darstellung
der Relais-
schaltung
(MÜLLER-LIMM-
ROTH u. SCHWALM,
53)

Mit Hilfe der Kontrolllampe wurde vermieden, daß der Schmerzreiz während einer schon begonnenen Reizsalve ausgelöst wurde. Im übrigen wurde die Versuchsperson durch diese Schaltung jedesmal von einer vollständigen Impulsfolge getroffen.

2. 2 Pupillographie

Die dem Schmerzreiz folgende Pupillenreaktion wurde mit einer 16-mm-Schmalfilmkamera (Bolex H 16) gefilmt, die auf einem Tisch fixiert war (s. Abb. 5). Eine Vorsatzlinse mit kurzer

Brennweite (Switar 1:1,4; $f = 50 \text{ mm}$) ermöglichte ein dichtes Heranrücken der Versuchsperson an die Kamera und ergab bildfüllende Aufnahmen des Auges.

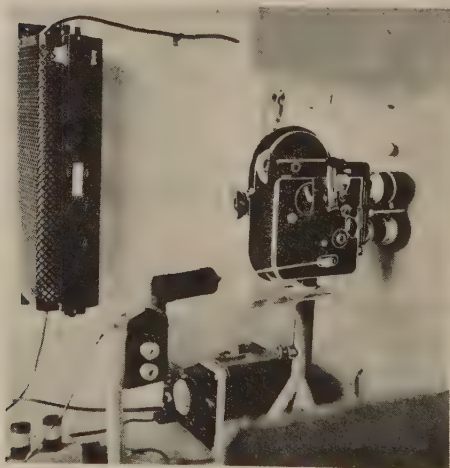


Abb. 5: Versuchstisch mit der auf einem Stativ befestigten Schmalfilmkamera

Als Filmmaterial wurden 16-mm-Agfa-Umkehrfilme mit einer Empfindlichkeit von 21/10 Din (100 ASA) benutzt. In einer Vorversuchsreihe stellte sich als optimale Blende die von 1,4 als geeignet heraus.

Kamera und Versuchsperson waren durch eine auf den Tisch montierte Plexiglasplatte voneinander getrennt. In diese Platte war eine kreisrunde Öffnung geschnitten, durch die die Kamera ihr Objekt erfaßte. Da selbst die geringste Filmtransport-

geschwindigkeit der Kamera noch zu hoch war, wurde ihr über ein Zeitraifergetriebe in Einzelbildschaltung die Geschwindigkeit von 4 Bildern/s vorgegeben.

Für den Vergleich der gefilmten Pupillenbilder war es wichtig, daß sich die Augen der Versuchspersonen immer im gleichen Abstand von der Kamera befanden. Zu diesem Zweck wurde eine Kopf-Kinn-Stütze mit einer brillenförmigen Halterung angebracht. Die Versuchsperson saß auf einem verstellbaren Drehstuhl, stützte den Kopf in dieser Stütze so, daß ihr rechtes Auge geradeaus in das Objektiv der Kamera blickte (s. Abb. 6).



Abb. 6:

Seitenansicht der Versuchsanordnung. Die Versuchsperson hat den Kopf in die Kopf-Kinn-Stütze mit den gepolsterten Augenmuscheln gelegt und hält damit den zur scharfen Abbildung erforderlichen Abstand zur Filmkamera, die sich auf der anderen Seite der horizontal aufgestellten Platte befindet, ein.

Die Trennwand zwischen Kamera und Versuchsperson war zur Verhinderung von störenden Lichtreflexen auf der Seite, wo sich die Versuchsperson befand, matt schwarz gestrichen. 6 Leuchtröhren waren paarweise rechts neben, über und unter dem

Kopf der Versuchsperson befestigt (s. Abb. 7).

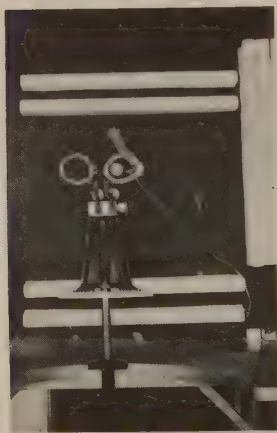


Abb. 7:

Versuchsanordnung von vorn gesehen. Vor der kreisrunden Öffnung für die Kamera befindet sich die Kopf-Kinn-Stütze für die Versuchsperson. Das Reizmarkierungslämpchen ist rechts unterhalb dieser Öffnung zu erkennen. Ringsum befinden sich Leuchtröhren.

Die Beleuchtungsstärke betrug in Höhe des Auges der Versuchsperson 150 lx. Die Reizmarkierungslampe war auf der geschwärzten Seite der Trennwand rechts unterhalb der Öffnung für die Kamera so angebracht, daß sie beim Aufleuchten innerhalb der Pupille der Versuchsperson widergespiegelt und mitgefilmt werden konnte.

2. 3 Versuchsablauf

Der Versuchsperson wurden - während sie vor der erleuchteten Apparatur Platz genommen hatte - die Elektroden angelegt. Es wurde auf ausreichende Adaptationszeit geachtet, um vergleichbare Adaptationsverhältnisse bei den einzelnen Versuchspersonen zu erhalten. Durchschnittlich adaptierten die Versuchspersonen $20,1 \pm 4,3$ min ($n=100$). Während der Adaptationszeit wurden die Probanden nach einem festgelegten Schema nach Nikotin-, Kaffee- und Alkohol-Genuß in den vergangenen Stunden und nach ihrem Allgemeinbefinden befragt.

Vor dem ersten Versuch wurde jede Versuchsperson einem Probeschmerzreiz ausgesetzt, um die Angst vor dem nächsten Reiz zu mindern und um zu lernen, während des Schmerzes das Auge ruhig vor der Kamera zu halten.

Zunächst wurde die Pupillenreaktion auf die Reizmarkierungs-lampe registriert ohne einen Schmerzreiz zu geben. Darauf folgte ein Versuch mit Schmerzreiz, der ebenfalls gefilmt wurde. Die Kamera begann einige Sekunden vor Reizbeginn zu laufen und wurde etwa 6 s nach Reizende abgestellt.

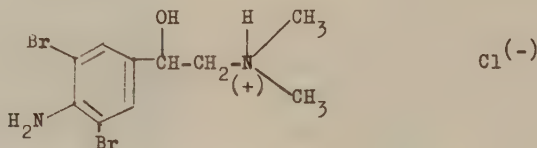
Nach diesem Versuch - als Zeitpunkt 0' bezeichnet - erhielt die Versuchsperson ein Medikament in Form von 4 Kapseln. Danach wurde der Versuch noch 4 mal im Abstand von 15 min wiederholt.

Am 2. Versuchstag erhielt dieselbe Versuchsperson keinen Probeschmerzreiz mehr, um etwaige Gewebsreaktionen auf den Reiz, die den gleich darauffolgenden Reiz möglicherweise beeinflussen würden, zu vermeiden. Der als Leerversuch bezeichnete Versuch war für jede Versuchsperson stets der erste Versuch. Bei diesem Versuch wurde kein Medikament gegeben.

Nach Beendigung der Versuche wurde das Befinden der Versuchspersonen mit Hilfe eines Fragebogens festgestellt, um Aufschlüsse über mögliche Nebenwirkungen des Medikaments zu erhalten.

2. 4 Das geprüfte Analgetikum

Bei dem zu prüfenden Analgetikum handelte es sich um eine in den Forschungslaboratorien der Fa. Dr. Karl Thomae, Biberach an der Riss, entwickelte Substanz, ein Phenyl-äthanolamin mit der Strukturformel:



und der chemischen Bezeichnung 4-Amino-3,5-dibrom- α [(dimethylamino)methyl]-benzylalkohol-hydrochlorid. Die unter der Chargennummer NA 991 laufende Substanz zeigte in Tierversuchen eine analgetische, temperatursenkende und muskelrelaxierende Wirkung.

Das Medikament wurde in 3 Versuchsserien von 20 Versuchspersonen in Mengen von 25, 50 und 100 mg jeweils 15, 30, 45 und 60 min nach Einnahme auf seine Wirkung untersucht.

2. 5 Versuchspersonen

Insgesamt nahmen 20 Versuchspersonen an den Versuchen teil. Es wurden junge gesunde Menschen ausgewählt, um alters- und krankheitsbedingte Einflüsse auf die Pupillenreaktion auszuschließen. Weiterhin hatten die Versuchspersonen helle, meist blaue, aber auch graue und grüne Augen. Das war notwendig, da anderenfalls der Kontrast zwischen Iris und Pupille nicht groß genug gewesen wäre, um die Pupille exakt ausmessen zu können.

Die Versuchspersonen waren zwischen 19 und 26 Jahre alt, im Durchschnitt 22,55 Jahre. Von den 20 Probanden waren 4 weiblichen, 16 männlichen Geschlechts. Es gelang, jede Versuchs-

person zur Teilnahme an je einem Versuch jeder Versuchsserie zu bewegen, so daß

20 Versuchspersonen auf den Leerversuch

20 Versuchspersonen auf den Placebo-Versuch

20 Versuchspersonen auf den 25-mg-NA-991-Versuch

20 Versuchspersonen auf den 50-mg-NA-991-Versuch und

20 Versuchspersonen auf den 100-mg-NA-991-Versuch

entfielen.

2. 6 Versuchsbedingungen

Im Versuchsraum befand sich ein Klimagerät, das die Raumtemperatur konstant hielt. Auch für ausreichende Luftfeuchtigkeit wurde gesorgt. Die Versuche fanden ferner unter weitgehend lärmabgeschirmten Bedingungen statt.

Die Versuchspersonen waren aufgefordert worden, am Tage vor dem Versuch Nikotin-, Alkohol- und Kaffeegenuß einzuschränken, sich keine größeren Anstrengungen zuzumuten und keine Medikamente zu nehmen. Sie sollten außerdem gut ausgeschlafen zum Versuch kommen. Um zu kontrollieren, ob die Versuchspersonen diesen Aufforderungen nachgekommen waren, wurden sie vor jedem Versuch aufgefordert, einen Fragebogen auszufüllen. Im allgemeinen hatten sich die Versuchspersonen gewissenhaft an die Anordnungen gehalten, so daß es nicht nötig war, einen Versuch wegen schlechter Versuchsbedingungen abzubrechen.

Wie oben erwähnt, war der erste Versuch jeder Versuchsperson ein Leerversuch. Die darauffolgenden Versuche waren nach folgendem Versuchsplan angeordnet:

VP-Nr.:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	1	4	3	2	2	4	1	3	4	1	2	3	4	3	1	2	3	4	2	1
Versuch-Nr.:	2	1	4	3	3	2	4	1	3	4	1	2	2	4	3	1	1	3	4	2
	3	2	1	4	1	3	2	4	2	3	4	1	1	2	4	3	2	1	3	4
	4	3	2	1	4	1	3	2	1	2	3	4	3	1	2	4	4	2	1	3

Vers.-Nr. 1 = 50 mg, Nr. 2 = Placebo, Nr. 3 = 100 mg,
Nr. 4 = 25 mg

Diese Planung erreichte, daß sich für keine Versuchsperson dieselbe Versuchsabfolge ergab wie für eine andere. Sinn dieser Planung war, etwaige Angst, die beim 2. Versuchstag größer sein könnte als z.B. beim 5., gleichmäßig auf alle Versuche zu verteilen und außerdem Erwartungsreaktionen, die das Medikament betroffen hätten, auszuschließen.

Das Medikament wurde im Doppel-Blindversuch verabreicht. Weder Versuchsleiter noch Proband wußten, ob es sich um 4 Kapseln Placebo oder um 25 mg + 3 Kapseln Placebo oder um 50 mg + 2 Kapseln Placebo oder um 100 mg des Analgetikums handelte. Diese Vorsichtsmaßnahme sollte eine Beeinflussung seitens des Versuchsleiters im Hinblick auf erwartete Reaktionen bei bestimmter Dosis unmöglich machen.

Zwischen zwei Versuchstagen lag für jede Versuchsperson mindestens ein, meistens aber 2 - 3 Tage Pause, da eine Veränderung der Reaktion auf Grund von noch wirksamen noch nicht ausgeschiedenen Rückständen des Medikaments vermieden werden mußte.

2. 7 Auswertung des Filmmaterials

Die Bilder der Pupillen, deren Durchmesser gemessen werden sollte, wurden mit einem Projektor in einem etwa 6 m langen verdunkelten Raum an die Wand projiziert und dort mit einem Lineal ausgemessen. Der Film wurde dazu durch ein Diapositiv-Rahmen gezogen, in den eine Filmführung eingeklebt war. Vor jedem Versuch war ein Millimeterpapier mit der Versuchsnummer gefilmt worden, so daß der Abbildungsmaßstab von 1 : 17,53 genau bestimmt werden konnte.

Die Meßgenauigkeit betrug 0,05 - 0,17 mm. Auf dem zu jedem Versuch gehörigen Filmstreifen (vgl. Abb. 8) war die Reizdauer durch Lichtpunkte in den Pupillen gekennzeichnet. Es wurden ausgemessen: 5 Bilder vor Reizbeginn, die 8 Bilder während des Reizes und 10 Bilder nach Reizende. Da der Reiz selbst

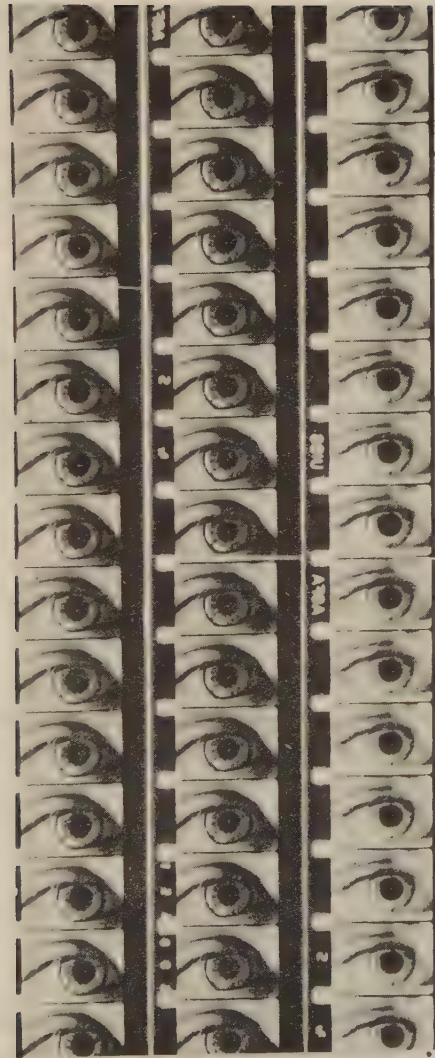


Abb. 8: Fotos von Original-Filmstreifen, auf denen dreimal ein Pupillenverlauf während eines Schmerzreizes zu sehen ist. Bei genauerem Hinsehen erkennt man in den mittleren Bildern einen hellen Punkt in der Pupille - das Spiegelbild der Reizmarkierungslampe (Pfeil).

2,2 s dauerte und die Filmtransportgeschwindigkeit 4/s betrug, zeigten also nur 8 Bilder den Lichtpunkt. Deswegen wurde auf den graphischen Darstellungen der Pupillenreaktion die Reizdauer mit 2 s = 8 Bildern eingezeichnet.

2. 8 Statistische Methoden

Bei der statistischen Auswertung der Meßergebnisse wurden folgende Verfahren angewandt:

- Standardabweichung
- Berechnung des Korrelationskoeffizienten und Berechnung der Steigung b der Regressionsgeraden
- t-Test zur Signifikanzprüfung der Differenz von 2 Mittelwerten bei Wiederholung von Messungen an der gleichen Versuchsperson
- Vorzeichentest
- χ^2 -Test

2. 8. 1 Standardabweichung

Bei einigen Messungen wurde die Berechnung der Standardabweichung ausgeführt, um eine Vorstellung über die Variabilität der gemessenen Werte zu bekommen. Es wurde nach der Formel

$$s = \sqrt{\frac{S(x - m)^2}{n - 1}} \quad (\text{CAVALLI-SFORZA, 9) gearbeitet. (S ist gleichbedeutend mit dem griechischen Sigma = Abk. für Summe)}$$

2. 8. 2 Berechnung des Korrelationskoeffizienten und Berechnung der Steigung b der Regressionsgeraden

Um zu erfahren, ob zwischen zwei gemessenen Merkmalen ein Zusammenhang oder Korrelation bestand, wurde der Korrelations-

koeffizient berechnet. Er wurde nach der Formel

$$r = b \sqrt{\frac{S x^2 - \bar{x} S x}{S y - \bar{y} S y}} \quad \text{ermittelt, wobei } x \text{ jeweils}$$

das eine und y das andere der zueinander gehörigen Merkmalspaare darstellte (MITTENECKER, 48).

Die Steigung der Regressionsgeraden b, die für die Berechnung des Korrelationskoeffizienten bekannt sein mußte, war:

$$b = \frac{S xy - \bar{x} S y}{S x^2 - \bar{x} S x}$$

Eine Tabelle der Signifikanzschwellen für den Korrelationskoeffizienten lieferte für die gewünschte Irrtumswahrscheinlichkeit (es wurden ausschließlich 5% und 1% Irrtumswahrscheinlichkeiten gewählt) bei bekanntem Stichprobenumfang weniger 2 die Signifikanzschwelle (DOCUMENTA GEIGY, 11).

2. 8. 3 t-Test zur Signifikanzprüfung der Differenz von
2 Mittelwerten bei Wiederholung von Messungen an
der gleichen Versuchsperson
(t-Test für korrelierende Stichproben)

Mit Hilfe des t-Tests läßt sich entscheiden, ob der Unterschied von zwei Mittelwerten bei Wiederholung der Messung an der gleichen Versuchsperson zufällig bedingt oder auf andere Ursachen zurückzuführen ist (MITTENECKER, 48). Zu zwei Meßreihen wurden ein t-Wert und die Zahl df der Freiheitsgrade berechnet. Die in den Tabellen der Signifikanzschwellen für t nach STUDENT (DOCUMENTA GEIGY, 11) gefundene Signifikanzschwelle wurde mit dem errechneten t-Wert verglichen. Überschritt der t-Wert die Signifikanzschwelle für die entsprechenden Freiheitsgrade, so konnte mit der gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit gesagt werden, daß der Unterschied zwischen den beiden geprüften Mittelwerten nicht zufälliger Natur war.

Der t-Wert wurde nach folgender Formel berechnet:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{S_{\text{Diff}}} = \sqrt{\frac{\frac{\sum x_i}{N} - \frac{\sum y_i}{N}}{\frac{S(x_i - y_i)^2 - (\sum x_i - y_i)^2 / N}{N(N-1)}}$$

x_i war $x_1, x_2, \dots, x_n$ der einen Meßreihe

y_i war $y_1, y_2, \dots, y_n$ der anderen Meßreihe

2. 8. 4 Vorzeichen-Test

Als Schnelltest zur Auswertung von Unterschieden zwischen korrelierenden Stichproben wurde der Vorzeichen-Test verwandt, der die beobachteten Unterschiede auf ein Alternativmerkmal reduziert. Man verwandelt nicht die Maßzahlen selbst, sondern die Differenzen innerhalb der Paare in ein Alternativmerkmal: positiv-negative Differenzen. unter der Nullhypothese müssen gleich viele positive wie negative Differenzen auftreten. Die Beurteilung geschieht mittels einer Tafel: Vorzeichen-Test: Kritische Häufigkeiten i , bzw. $N - i$ (MITTENECKER, 48). Die kleinere der beobachteten Häufigkeiten (i) darf bei Signifikanz den Tafelwert bei N (Anzahl der Beobachtungen) bei der gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit nicht überschreiten (ungerichteter Test).

2. 8. 5 χ^2 - Test

Mit dem χ^2 -Test können Wechselbeziehungen zwischen qualitativen Variablen auf ihre Signifikanz hin untersucht werden. Die Merkmale werden in 4 Felder verteilt (MITTENECKER, 48):

		Merkmal I	
		+	-
Merkmal II	+	a	b
	-	c	d

a, b, c und d stellen die beobachteten Häufigkeiten dar.

χ^2 wird nun berechnet nach der Formel:

$$\chi^2 = \frac{N (ad - bc - N/2)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

Die Anzahl der Freiheitsgrade df ist beim 4-Feldersystem gleich 1. Der errechnete Wert wird mit dem in der Tabelle für χ^2 -Signifikanzschwellen bei der gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit gefundenen Wert verglichen. Überschreitet er diese Schwelle, kann man mit entsprechender Irrtumswahrscheinlichkeit eine Wechselbeziehung zwischen den untersuchten qualitativen Variablen konstatieren.

3. 0 E R G E B N I S S E

3. 1 Ausgangsmaterial

3. 1. 1 für die Beurteilung der Schmerzreaktion

Beim Ausmessen der Filmbilder hatte man bei jedem Schmerzreiz die Pupillenreaktion während $5 \frac{3}{4}$ s verfolgt und eine Folge von 25 Pupillendurchmessern notiert. Pro Versuchsperson waren nun 25 Kolonnen mit je 23 Werten entstanden (Leerversuch, Placebo-, 25-mg-NA-991-, 50-mg-NA-991- und 100-mg-NA-991-Versuch jeweils zu 0, 15, 30, 45 und 60 min).

Aus jeweils 20 entsprechenden Kolonnen wurde eine neue Kolonne gebildet: die Werte aller ersten Bilder wurden addiert und die Summe durch die Anzahl der Summanden dividiert. Mit den übrigen Bildern geschah das ebenso, so daß schließlich 25 neue Kolonnen mit je 23 arithmetischen Mittelwerten entstanden.

Diese 25 Kolonnen dienten als Ausgangsmaterial für die Untersuchung der Pupillenreaktion in den einzelnen Versuchen. Jede Kolonne wurde graphisch dargestellt, um die Änderungen der Pupillendurchmesser besser miteinander vergleichen zu können.

3. 1. 2 für die Beurteilung der Lichtreaktion

Ferner wurde eine Kolonne aus den 100 Messungen der Pupillenreaktion auf das Aufleuchten der Reizmarkierungslampe gebildet. Auch hier wurde von jedem 1., 2., 3. usw. Bild ein arithmetischer Mittelwert gebildet.

3. 1. 3 für die Beurteilung der Nebenwirkungen

Um Informationen über Nebenwirkungen des p.o. zugeführten Medikaments zu erhalten, wurden die Befragungsergebnisse der entsprechenden Versuche herangezogen. Die ja -nein-Antworten wurden ihrer Häufigkeit nach geordnet.

Zur Beurteilung der Pupillenreaktion wurden folgende Werte herangezogen:

1. Der Initialdurchmesser (= ID), das ist der arithmetische Mittelwert aus den 4 ersten Bildern jeder Zahlenkolonne.
2. Der kleinste Durchmesser während des Schmerzreizes, der regelmäßig beim 7. oder 8. Bild auftrat (= $P_{\min}$)
3. Die initiale Verengung (= i.V.). Sie bezeichnete die Differenz zwischen dem 6. und 7. oder 8. Bild.
4. Die maximalen Pupillendurchmesser am Ende des Schmerzreizes (= $P_{\max}$), gewonnen aus jeweils dem arithmetischen Mittel der drei größten Pupillendurchmesser
5. Die Amplituden (= A), bezeichnend die Erweiterungsreaktion der Pupille, als Differenz zwischen Initialdurchmesser und maximalem Pupillendurchmesser (= $P_{\max} - ID$)
6. Der Durchmesser der Pupille bei Bild 23, also 2 1/2 s nach Reizende (= P_{fin})
7. Die Differenz zwischen dem Durchmesser bei Bild 23 und dem Initialdurchmesser (als Restitution bezeichnet)
(= $P_{\text{fin}} - ID$)
8. Die Kontraktionsgeschwindigkeit der Pupille nach Beendigung des Schmerzreizes, als Differenz von maximalem Pupillendurchmesser und Durchmesser der Pupille bei Bild 23, geteilt durch 2 1/2 s (Dimension: mm/s)
(= $\frac{P_{\max} - P_{\text{fin}}}{2 \frac{1}{2} \text{ s}}$).

3. 2 Physiologisches Algopupillogramm

Zur Beurteilung der Pupillenreaktion auf den applizierten Schmerzreiz unter normalen, also physiologischen Bedingungen standen zwei Meßwertreihen zur Verfügung: Je 5 mittlere Pupillendurchmesser-Verläufe im Leerversuch und bei Placebo-Gabe (s. Abb. 9 u. 10).

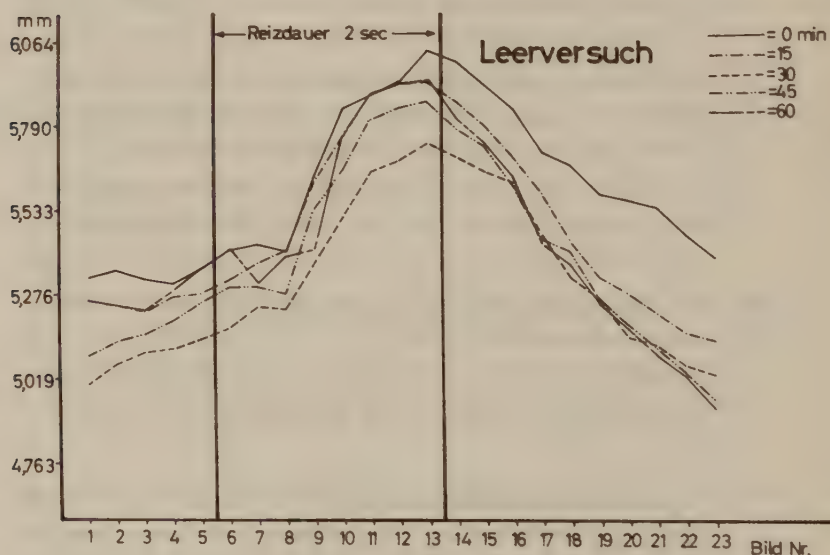


Abb. 9: Graphische Darstellung der Änderung des Pupillendurchmessers auf Schmerzreiz, beobachtet während $5 \frac{3}{4}$ s (= 23 Bilder lang) zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' im Leerversuch

Jede einzelne Kurve stellt den zeitlichen Verlauf der durch den Schmerzreiz hervorgerufenen Änderungen der Pupillendurchmesser dar. Die Pupillenreaktionen sind zu den Zeiten 0, 15, 30, 45 und 60 min durchaus gleichartig.

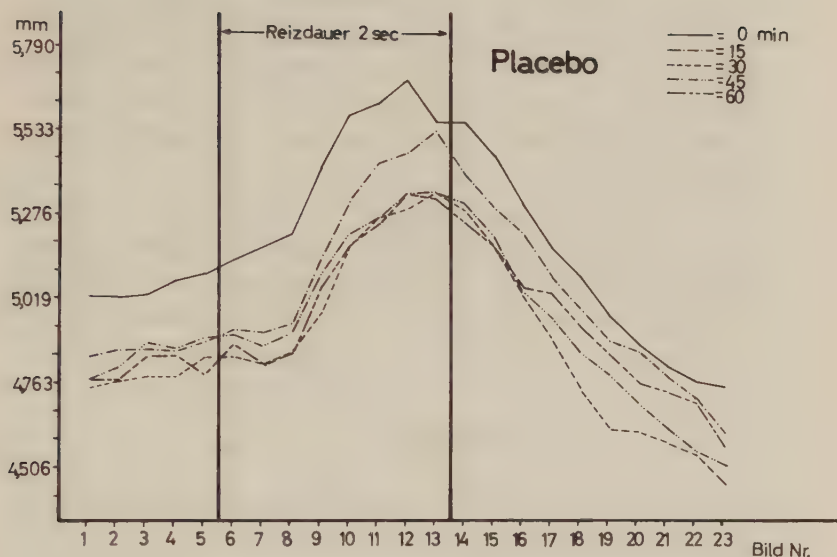


Abb. 10: Graphische Darstellung der Änderung des Pupillendurchmessers auf Schmerzreiz, beobachtet während $5 \frac{3}{4}$ s (= 23 Bilder lang) zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' bei p.o. Zufuhr von 4 Kapseln Placebo

In den Sekunden vor Reizbeginn schwankt der Pupillendurchmesser nur wenig und unsystematisch. Bei Einsetzen des Schmerzreizes und bei gleichzeitigem Aufleuchten der Reizmarkierungslampe verengt sich die Pupille ein wenig oder bleibt zumindest einige Bilder lang gleich groß. Diese initiale Verengung tritt nahezu regelmäßig bei Bild 8, also 0,625 s nach Reizbeginn auf. Dann folgt die Pupillenerweiterung, die ihr Maximum gegen Ende des Schmerzreizes, beim 12. und 13. Bild erreicht. Die sich anschließend wieder verkleinernde Pupille erreicht ihren Ausgangswert ungefähr bei Bild 20, hat aber dann noch weiter die Tendenz, sich weiterhin zu verkleinern.

Es fällt auf, daß bei allen Versuchen die Pupillenreaktion zum Zeitpunkt 0 min wesentlich höher liegt als die anderen

Reaktionen zu den übrigen Zeiten. Sowohl die Initialdurchmesser, als auch die Pupillenmaxima sowie die Durchmesser beim letzten Bild der beobachteten Bilderserie haben absolut größere Werte. Dasselbe Verhalten zeigen die Pupillen auch in den Versuchen, in denen nach der ersten Messung Medikamente appliziert wurden (vgl. Abb. 15, 16 u. 17).

Bei der statistischen Prüfung (t-Test für korrelierende Stichproben) der Unterschiede der Initialdurchmesser, der maximalen Pupillendurchmesser, der Amplituden, der initialen Verengung, der Restitution und der Kontraktionsgeschwindigkeit ergab sich:

3. 2. 1 Initialdurchmesser

Weder beim Leer- noch beim Placebo-Versuch waren die Unterschiede der Initialdurchmesser zu den Zeiten 15, 30, 45 und 60 min - jeweils verglichen mit dem Initialdurchmesser zum Zeitpunkt 0 min - des entsprechenden Versuches signifikant (s.a. Abb. 14).

Beim Vergleich der Initialdurchmesser von Leer- und Placebo-Versuch zur gleichen Zeit, jeweils korreliert mit dem Wert des Leerversuches, wurde gefunden:

Tab. 1 t-Werte der Differenzen der Initialdurchmesser von Placebo- und Leerversuch, jeweils verglichen mit dem Wert zur gleichen Zeit

	0'	15'	30'	45'	60'
Leerversuch- Placebo-Vers.	1.486	2.207	1.583	2.106	3.095

Die Anzahl der Freiheitsgrade betrug jeweils $n - 1 = 19$. Die Signifikanzschwelle für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % lag bei 2.093, die für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit bei 2.861.

Die Werte des Leerversuchs liegen bei 15 und 45 min mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant auf einem höheren Ausgangsniveau als im Placebo-Versuch, bei 60 min sogar mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit.

Vergleicht man die Initialdurchmesser aller Versuche, in denen den Probanden bekannt war, daß ein Schmerzreiz erfolgen würde, mit den Durchmessern der Versuche, die nur unter Aufleuchten der Reizmarkierungslampe durchgeführt wurden - was den Versuchspersonen auch bekannt war -, so kommt man zu folgendem Ergebnis:

Selbst die kleinsten Initialdurchmesser aus den nicht medikamentös beeinflussten Versuchen, nämlich das arithmetische Mittel aus den 20 Placebo-Versuchen, die zum Zeitpunkt 0 min stattfanden (= 5.035 mm) (s.a. Abb. 14 u. 10), lagen hochsignifikant über dem mittleren Initialdurchmesser aus den nur unter Lichteinwirkung ausgeführten Versuchen (= 4,388 mm) (s.a. Abb. 13).

Tab. 2 t-Werte der Differenzen der Initialdurchmesser zwischen den nur unter Lichteinwirkung stattfindenden Versuchen (L) und den zum Zeitpunkt 0 min mit Schmerzreiz stattfindenden Versuchen

	Leervers.-L	Placebo-L	25 mg-L	50 mg-L	100 mg-L
0 min	5.018	6.482	7.829	7.617	8.584

Anzahl der Freiheitsgrade jeweils $n - 1 = 19$. Die Signifikanzschwelle für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % lag bei 2.093, die für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % bei 2.861.

Alle errechneten Werte der Tab. 2 sind hoch-signifikant, d.h. daß die Initialdurchmesser der Pupillen in den Versuchen, in denen den Versuchspersonen kein Schmerzreiz verabreicht wurde, was ihnen auch bekannt war, weitaus kleiner waren als in den Schmerz-Versuchen.

Dieses Ergebnis ist ein Hinweis darauf, daß in allen Versuchen, in denen Schmerzreize appliziert wurden - was den Versuchspersonen ja auch bekannt war - die Angst als wesentlicher Faktor die Ausgangspupillenweite in Form einer Mydriasis beeinflusste. Da sich aber - wie ausgeführt - die unter Angsteinwirkung stehenden Initialdurchmesser untereinander nicht signifikant unterschieden, kann man mit Sicherheit annehmen, daß der Angstfaktor bei allen Versuchen etwa gleich groß war und daher außer acht gelassen werden kann, weil für die vorliegende Untersuchung nur die Relationen der einzelnen Phänomene interessierten.

3. 2. 2 Maximale Pupillendurchmesser

Die maximalen Pupillendurchmesser am Ende des Schmerzreizes zu den Zeiten 15, 30, 45 und 60 min wurden mit dem t-Test für korrelierende Stichproben mit den Durchmessern zum Zeitpunkt 0 min jeweils im Leer- und im Placeboversuch verglichen (vgl. Abb. 18).

Für den Leerversuch wurde gefunden, daß die Unterschiede zwischen den maximalen Pupillendurchmessern zum Zeitpunkt 30 min und zum Zeitpunkt 0 min bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant waren.

Im Placebo-Versuch ergaben sich signifikante Unterschiede für die Werte bei 0 und 30 min mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit und mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit für die Differenzen der Werte bei 0 und 45 min.

Im Einzelnen wurden folgende t-Werte errechnet:

Tab. 3 t-Werte der Differenzen der maximalen Pupillendurchmesser bei Schmerzreizen für die beiden Kontrollversuche, jeweils verglichen mit dem Wert zum Zeitpunkt 0 min

	0 - 15'	0 - 30'	0 - 45'	0 - 60'
Leerversuch	0.943	2.439	1.080	0.670
Placebo-Vers.	1.798	2.432	3.054	2.075

Die Anzahl der Freiheitsgrade war jeweils $n - 1 = 19$. Die Signifikanzschwelle für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % lag bei 2.093, die für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit bei 2.861.

Dieses Ergebnis besagt, daß unter normalen, d.h. nicht von Medikamenten beeinflussten Verhältnissen die Pupillenreaktion auf den applizierten Schmerzreiz zum Zeitpunkt 0 systematisch größer ist als zum Zeitpunkt 30 min, was die absolute Höhe ihres maximalen Durchmessers betrifft. Da jeder Versuchsperson vor dem Leerversuch ein Probeschmerzreiz verabreicht wurde, vor dem Placebo-Versuch aber nicht, legen diese Ergebnisse den Schluß nahe, daß die Angst vor dem zu erwartenden Schmerz bei den Probanden doch trotz des Probeschmerzes beim Zeitpunkt 0 min so groß war, daß die Pupillenreaktion die darauffolgenden in ihrer absoluten Höhe bei weitem übertraf. Im Verlauf der Versuchsstunde verringerte sich offensichtlich die Angst, um gegen Versuchsende, also zum Zeitpunkt 60 min wieder so groß zu sein, daß die Unterschiede zum Zeitpunkt 0 min nicht mehr signifikant waren.

Beim Vergleich der maximalen Pupillendurchmesser von Leer- und Placeboversuch zum jeweils gleichen Zeitpunkt wurde gefunden:

Tab. 4 t-Werte der Differenzen der maximalen Pupillendurchmesser zwischen Leerversuch und Placebo-Versuch, jeweils zu den gleichen Zeiten

	0'	15'	30'	45'	60'
Leerversuch- Placebo-Vers.	2.550	2.943	2.620	3.982	4.601

Die Anzahl der Freiheitsgrade war jeweils $n - 1 = 19$. Die Signifikanzschwelle für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei 2.093, die für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit bei 2.861.

Alle gefundenen Werte sind hoch-signifikant, d.h. daß auch beim Vergleich der maximalen Pupillendurchmesser während des Schmerzreizes - ebenso wie beim Vergleich der Initialdurchmesser - die Werte des Leerversuchs wesentlich größer waren als die des Placebo-Versuchs. Das bedeutet, daß die Angst, die schon bewirkt hatte, daß die Initialdurchmesser der Leerversuche (also der für alle Versuchspersonen ersten Versuche) wesentlich größer waren als die aller anderen, auch die maximale Pupillenweite im Leerversuch wesentlich vergrößerte.

Da bei analgetischer Wirksamkeit des Medikaments eine Abnahme der Erweiterungsreaktion, d.h. der Amplituden angenommen wurde, wurden der besseren Übersichtlichkeit halber die verschobenen Kurven übereinander projiziert, d.h. jeder Wert wurde als Differenz zu einem willkürlichen Nullpunkt auf der Ordinate aufgetragen.

Abb. 11 und 12 geben die Kurven für den Leer- und für den Placebo-Versuch noch einmal in der erwähnten Weise wieder. Jetzt ist klar zu erkennen, daß sich die Pupillen auf Schmerzreizung hin charakteristisch und zu den verschiedenen Zeiten gleichartig verhalten.

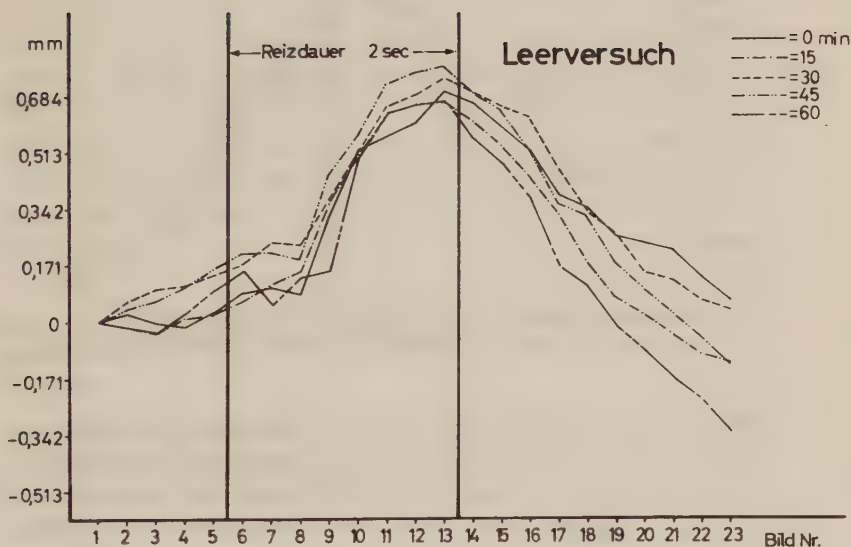


Abb. 11: Graphische Darstellung der Änderung des Pupillendurchmessers auf Schmerzreiz, beobachtet während $5 \frac{3}{4}$ s (= 23 Bilder lang), zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' im Leerversuch. Alle Kurven gehen von einem angenommenen Punkt Null aus.

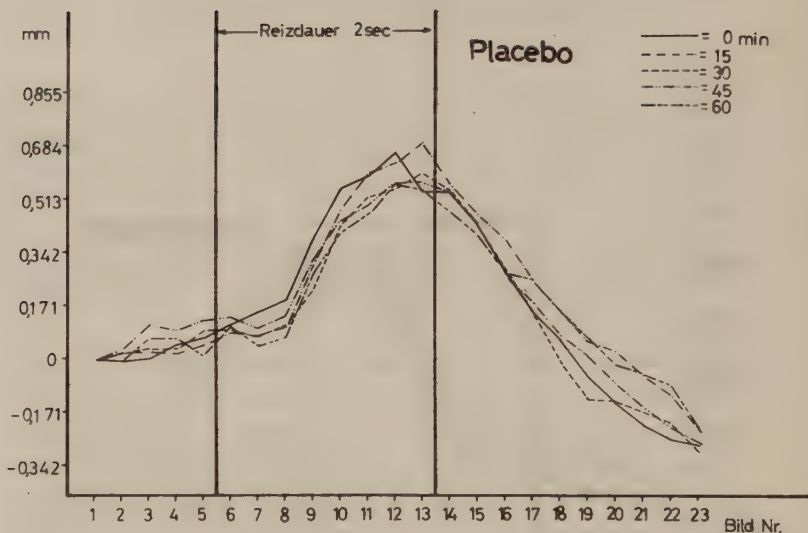


Abb. 12: Graphische Darstellung der Änderung des Pupillendurchmessers auf Schmerzreiz, beobachtet während $5 \frac{3}{4}$ s (= 23 Bilder lang), zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' bei p.o. Zufuhr von 4 Kapseln Placebo. Alle Kurven gehen von einem angenommenen Punkt Null aus.

3. 2. 3 Amplituden

Die Höhe der Amplituden wurde ebenfalls mit Hilfe des t-Tests für korrelierende Stichproben miteinander verglichen. Auch hier wurden die Amplitudengrößen zu den Zeiten 15, 30, 45 und 60 min zu der Amplitude zum Zeitpunkt 0 min für den Leerversuch in Beziehung gesetzt. Ebenso wurde im Placebo-Versuch verfahren (s.a. Abb. 19). Für keinen Wert ergab sich ein signifikanter Unterschied zur Amplitude zum Zeitpunkt 0 min.

Dieses Ergebnis beweist, daß die Pupillenreaktion auf den Schmerzreiz sich nicht von der Versuchsdauer beeinflussen und sich beliebig reproduzieren läßt.

Anm. Vor der Übereinanderprojektion der einzelnen Kurven, die man willkürlich mit einem Ausgangswert 0 beginnen ließ, um Anstieg, Amplitude und Abfall besser miteinander vergleichen zu können, stand die Überlegung, ob eine Amplitude, die von einem niedrigeren Initialdurchmesser ausging, ebenso zu werten sei, wie eine, deren Ausgangswert auf einem höheren Niveau lag. Es stellte sich deshalb die Frage, ob eine Korrelation zwischen Initialdurchmesser und Amplitude besteht. Alle Versuche, die nicht unter Einfluß eines Medikaments stattgefunden hatten, wurden auf diese Korrelation hin untersucht, also alle Messungen des Leerversuchs (0, 15, 30, 45 und 60 min), alle Messungen des Placebo-Versuchs und die Messungen zum Zeitpunkt 0 min beim 25-mg-, 50-mg- und 100-mg-NA-991-Versuch. Pro Versuchsperson wurde für die aufgeführten Messungen ein Korrelationskoeffizient errechnet. Zudem wurde die Steigung b der Regressionsgeraden zu allen Korrelationen ermittelt.

Es ergab sich, daß von den 20 errechneten Korrelationskoeffizienten 17 ein negatives Vorzeichen hatten. 7 Korrelationskoeffizienten überschritten die für den Stichprobenumfang minus 2 (=11) angegebene Signifikanzschwelle von ± 0.5529 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %. Allerdings hatte ein signifikanter Koeffizient ein positives Vorzeichen.

Die sieben signifikanten Werte hatten folgende Größen:

0.5747	- 0.5704	- 0.6484	- 0.8633
- 0.7431	- 0.5644	- 0.5609	

Diese Tatsache könnte nach dem Vorzeichen-Test dafür sprechen, daß tatsächlich eine Korrelation, und zwar eine negative, zwischen Initialdurchmesser und Amplituden besteht. Die Errechnung der Steigungen b der 20 Regressionsgeraden ergab Werte, die von - 0.779 bis + 0.606 reichten. 12 Werte waren positiv, 8 negativ. 12 Steigungen blieben unter 0.2, näherten sich also stark einer 0-Linie. 8 Steigungen überschritten den Wert von 0.2, fünf davon ließen sich signifikanten Korrelationskoeffizienten zuordnen. Allerdings hatten von diesen fünf Stei-

gungen zwei ein positives und drei ein negatives Vorzeichen.

Des weiteren wurden die Standardabweichungen der in die untersuchung einbezogenen Initialdurchmesser den gefundenen signifikanten Korrelationskoeffizienten zugeordnet, um zu sehen, ob vielleicht besonders große Streuungen die Korrelation verursacht hätten. Es wurden jedoch keine Anhaltspunkte für einen solchen Zusammenhang gefunden.

Aus diesem Ergebnis läßt sich die wahre Steigung der Regressionsgeraden nicht vermuten. Möglicherweise existieren zwei oder mehr Reaktionstypen, der eine mit einer positiven Korrelation zwischen Initialdurchmesser und Amplitude, der andere mit einer negativen, ein weiterer ohne eine diesbezügliche Korrelation.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurden in dieser untersuchung Änderungen der Pupillenweite, ob sie nun von einem niedrigen, mittleren oder hohen Initialdurchmesser ausgingen, metrisch gleich gewichtet und in ihren absoluten Größen miteinander verglichen.

3. 2. 4 Initiale Verengung

Bei der untersuchung der initialen Verengung wurden für jede der 25 Kurven die Pupillendurchmesser bei Bild 6, also zu Beginn des Schmerzreizes, mit den Pupillendurchmessern bei Bild 7 oder 8 - je nachdem bei welchem Bild der kleinste Pupillendurchmesser ($P_{\min}$) erschien - mit Hilfe des t-Tests für korrelierende Stichproben miteinander verglichen. Wie aus rab. 5 ersichtlich, ergaben sich für alle Kurven hochsignifikante t-Werte.

Tab. 5 t-Werte der initialen Verengung
(der Differenzen zwischen dem 6. und 7. oder 8.
Bild)

	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Leerversuch	3.125	2.128	3.977	4.850	3.861
Placebo-Vers.	5.573	3.418	4.354	5.475	6.029
25 mg NA 991	4.472	6.294	3.816	4.413	2.534
50 mg NA 991	3.683	4.156	3.995	2.894	4.414
100 mg NA 991	4.176	4.584	3.493	4.762	3.383

Die Anzahl der Freiheitsgrade war jeweils $n - 1 = 19$. Die Signifikanzschwelle für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei 2.093, die für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit bei 2.861.

Diese hoch signifikanten Werte sprechen für eine Einwirkung auf die Pupillenreaktion, die systematisch bei jedem Schmerzreiz erfolgte. Es lag nahe, anzunehmen, daß die initiale Verengung die Antwort der Pupille auf das aufleuchtende Reizmarkierungslämpchen war, das synchron zu jedem Schmerzreiz erschien. Darum wurden die Verläufe der Pupillendurchmesser herangezogen, die nur unter Einwirkung des Lichts der Reizmarkierungs Lampe gefilmt worden waren, ohne einen Schmerzreiz zu geben.

Aus Abb. 13 ist ersichtlich, daß die Pupillendurchmesser sich unter der Lichteinwirkung der Reizmarkierungs Lampe stark verengt hatten. Die kleinsten Pupillenweiten fanden sich auch hier bei Bild 8. Die Pupillen hatten sich anschließend wieder erweitert, hatten aber 2,5 s nach Erlöschen des Lichtes ihre Ausgangsweite noch nicht wieder erreicht.

Bei diesem Versuch, der pro Versuchsperson 5 mal, also im ganzen 100 mal ausgeführt wurde, verengten sich die Pupillen um durchschnittlich 0,41086 mm. Die Standardabweichung betrug 0,1783 mm. Der Standardfehler des Mittelwerts betrug 0,0398 mm.

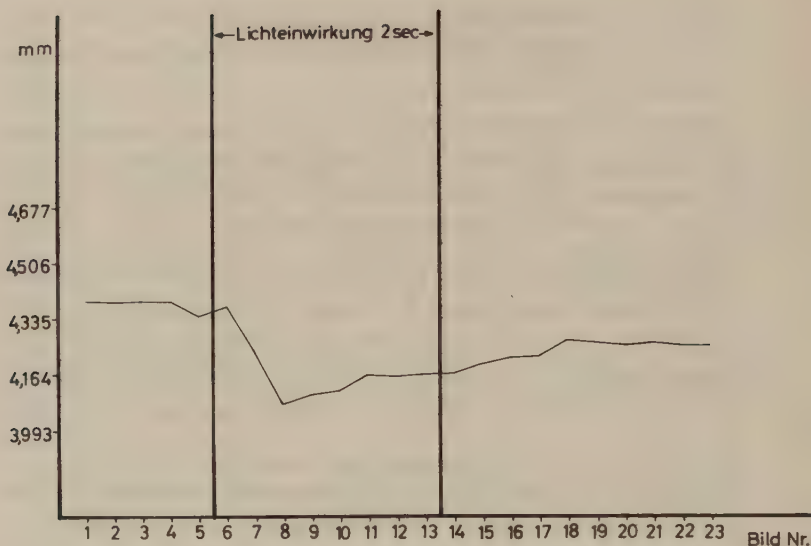


Abb. 13: Graphische Darstellung der Änderung des Pupillendurchmessers beim Aufleuchten der Reizmarkierungs Lampe, beobachtet während $5 \frac{3}{4}$ s (= 23 Bilder lang)

Dieses Ergebnis darf als Beweis gelten, daß die initiale Verengung der beobachteten Reaktionen auf das Aufleuchten der Reizmarkierungs Lampe zurückzuführen ist. Es fällt allerdings auf, daß die initiale Verengung bei den Versuchen, in denen zusätzlich Schmerzreize appliziert wurden, wesentlich kleiner ist als in den Versuchen, in denen nur die Lampe aufleuchtete. Das spricht dafür, daß in den Schmerz-Versuchen eine Überlagerung der Tendenz der Pupillen, sich auf Schmerz zu erweitern, auf Licht aber sich zu verengen, stattgefunden hat. Da die Lichtreaktion ihr Maximum bei Bild 8 hat, die Schmerzreaktion jedoch ihr Maximum bei Bild 13, ist anzunehmen, daß die erste Reaktion die folgende nicht mehr beeinflussen konnte.

3. 2. 5 Restitution

unter dem Begriff " R e s t i t u t i o n " wird im Rahmen der Arbeit - wie erwähnt - die Differenz zwischen dem Initialdurchmesser und dem Durchmesser der Pupille bei Bild 23, also 2,5 s nach Schmerzreizende verstanden. Für alle Pupillenverläufe ergab sich ein positiver Wert für die Restitution, d.h. daß die Pupille 2,5 s nach Reizende einen kleineren Durchmesser hatte als vor Reizbeginn (s.a. Abb. 26).

Die Prüfung der Unterschiede der Restitutions-Werte im Leer- und im Placebo-Versuch jeweils korreliert mit dem Wert, der zum Zeitpunkt 0 min gemessen wurde, ergab keine signifikanten Werte. Auch diese Tatsache spricht für die Gleichartigkeit der nicht-medikamentös beeinflussten Pupillenreaktion.

3. 2. 6 Kontraktionsgeschwindigkeit

Zur Definition der Kontraktionsgeschwindigkeit vgl. S. 36. Bei der Untersuchung der Kontraktionsgeschwindigkeit der Pupillen nach Ende des Schmerzreizes in den Kontrollversuchen fiel auf, daß die Pupillen im Leerversuch eine steigende Tendenz zeigen, während sie in allen anderen - auch im Placebo-Versuch - eine fallende Tendenz haben (s.a. Abb. 27). Die Geschwindigkeiten im Leerversuch zum Zeitpunkt 0 und 30 min liegen weit unter allen übrigen Werten. Die statistische Prüfung der Geschwindigkeiten zu den verschiedenen Zeiten, jeweils verglichen mit dem Wert zum Zeitpunkt 0 min beim gleichen Versuch ergab:

Tab. 6 t-Werte der Differenzen der Kontraktionsgeschwindigkeiten, jeweils verglichen mit dem Wert zum Zeitpunkt 0 min bei den entsprechenden Kontrollversuchen

	0 - 15'	0 - 30'	0 - 45'	0 - 60'
Leerversuch	2.408	0.864	4.082	4.269
Placebo-Vers.	0.689	0.510	1.094	1.698

Die Anzahl der Freiheitsgrade betrug jeweils $n - 1 = 19$. Die Signifikanzschwelle für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei 2.093, die für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit bei 2.861.

Im Leerversuch waren die Kontraktionsgeschwindigkeiten nach 15 (mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit), 45 und 60 min (mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit) signifikant von der Geschwindigkeit zum Zeitpunkt 0 min verschieden. Die Pupille kontrahiert sich nach Beendigung des Schmerzreizes beim ersten Versuch (Leerversuch, 0 min) langsamer. Im Laufe der Versuchsstunde kamen die Geschwindigkeiten dann an die normalen Werte des Placebo-Versuchs heran. Diese steigende Tendenz kann man wohl mit der Abnahme der angstbedingten Mydriasis erklären, die ja - wie aus der Analyse der Initialdurchmesser und der maximalen Pupillendurchmesser ersichtlich - im Leerversuch bei jeder Versuchsperson besonders ausgeprägt war.

3. 3 Algotpupillogramme unter 25 mg, 50 mg und 100 mg
NA 991

3. 3. 1 Initialdurchmesser (s. Abb. 14)

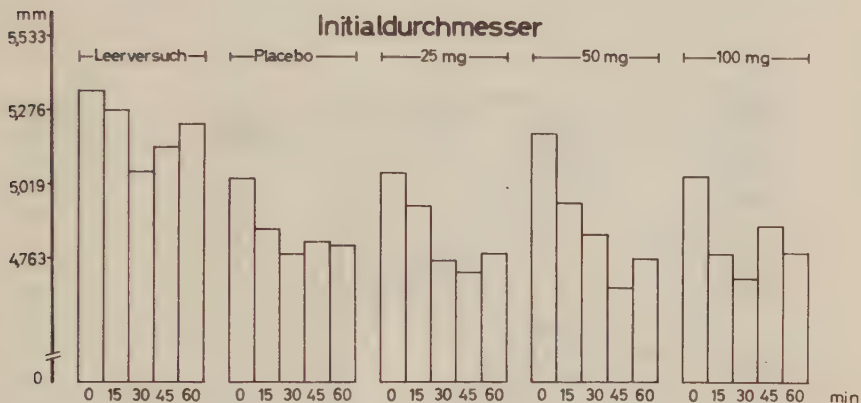


Abb. 14: Graphische Darstellung der Mittelwerte der Initialdurchmesser der Pupillen zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' in den einzelnen Versuchsserien

Wie schon in der Untersuchung des Verhaltens der Pupillen im Leer- und im Placebo-Versuch festgestellt wurde, haben die Initialdurchmesser der Pupillen während der Versuchsdauer eine fallende Tendenz. Bei den Kontrollversuchen wurde aber ermittelt, daß die entstehenden unterschiede zufälliger Natur waren.

Auch auf den graphischen Darstellungen der Änderung der Pupillenweiten bei Gabe von 25 mg, 50 mg und 100 mg NA 991 (s. Abb. 15, 16 u. 17) ist auf den ersten Blick zu sehen, daß der Initialdurchmesser zum Zeitpunkt 0 min sich jedesmal auf einem höheren Ausgangsniveau befindet als die Initialdurchmesser zu den anderen Zeiten. Im t-Test für korrelierende Stich-

proben wurde geprüft, ob die beobachteten Unterschiede statistisch signifikant waren. Die Durchmesser zum Zeitpunkt 15, 30, 45 und 60 min wurden auf den dazugehörigen Durchmesser bei 0 min bei entsprechender Medikation bezogen.

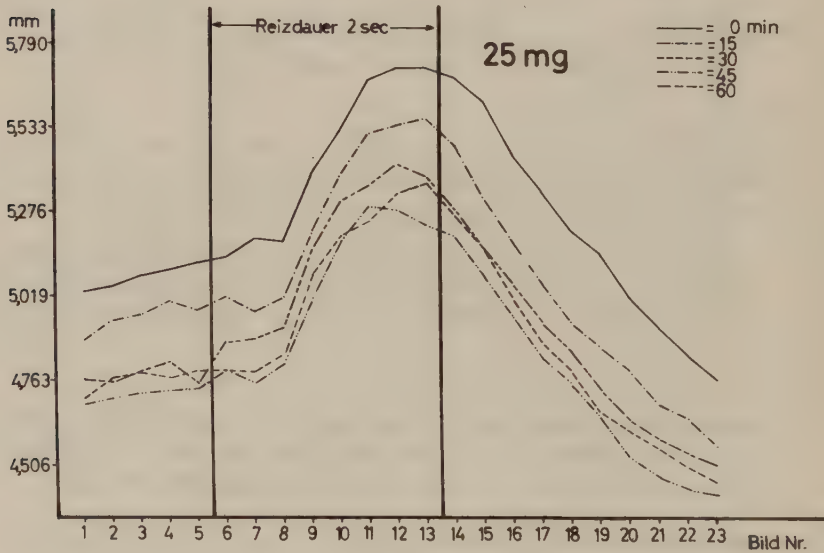


Abb. 15 Graphische Darstellung der Änderung des Pupillendurchmessers auf Schmerzreiz, beobachtet während $5 \frac{3}{4}$ s (= 23 Bilder lang), zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' bei p.o. Zufuhr von 25 mg NA 991

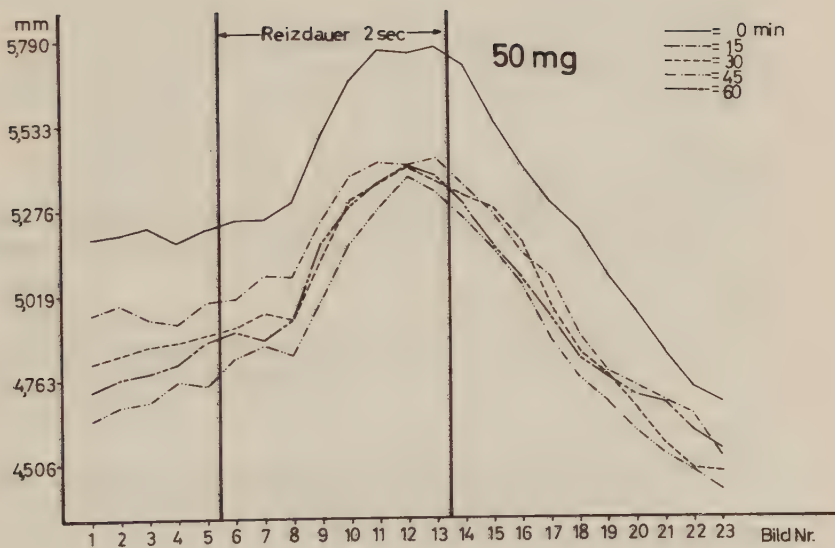


Abb. 16 Graphische Darstellung der Änderung des Pupillendurchmessers auf Schmerzreiz, beobachtet während $5 \frac{3}{4}$ s (= 23 Bilder lang), zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' bei p.o. Zufuhr von 50 mg NA 991

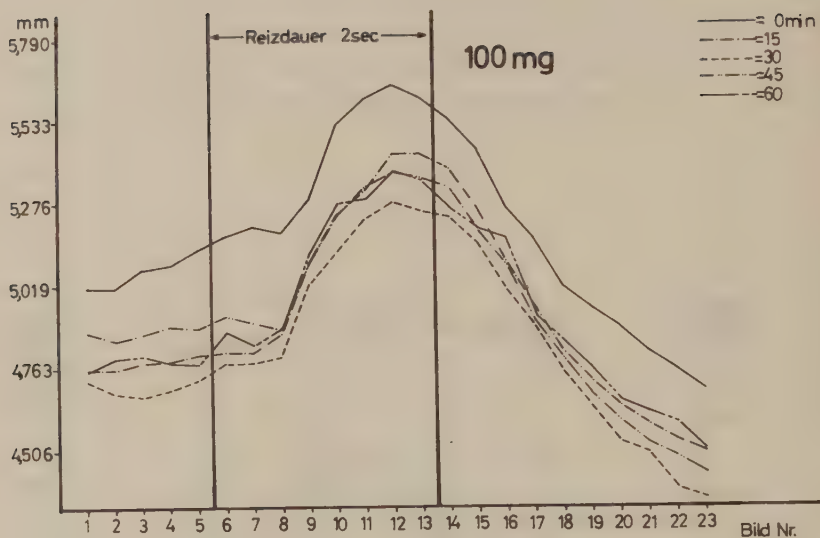


Abb. 17: Graphische Darstellung der Änderung des Pupillendurchmessers auf Schmerzreiz, beobachtet während $5 \frac{3}{4}$ s (= 23 Bilder lang), zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' bei p.o. Zufuhr von 100 mg NA 991

Tab. 7 t-Werte der Differenzen der Initialdurchmesser, jeweils verglichen mit dem Wert zum Zeitpunkt 0 min bei entsprechender Medikation

	0 - 15'	0 - 30'	0 - 45'	0 - 60'
25 mg NA 991	1.349	3.203	2.960	2.922
50 mg NA 991	2.923	3.922	5.969	3.666
100 mg NA 991	3.646	3.715	1.714	2.216

Die Anzahl der Freiheitsgrade betrug jeweils $n - 1 = 19$. Die Signifikanzschwelle für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei 2.093, die für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit bei 2.861.

Aus Tab. 7 ist ersichtlich, daß bei Einnahme von 25 mg NA 991 die Pupille einen signifikant niedrigeren Initialdurchmesser nach 30, 45 und 60 min zeigt, als sie ihn zum Zeitpunkt des Versuchsbeginns, bei 0 min aufwies. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt für alle Unterschiede 1 %.

Bei der Einnahme von 50 mg NA 991 zeigt die Pupille einen signifikant niedrigeren Initialdurchmesser nach 15, 30, 45 und 60 min als zum Zeitpunkt 0 min. Auch hier beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit für alle Signifikanzen 1 %.

Bei der Einnahme von 100 mg NA 991 verengte sich die Pupille signifikant nach 15, 30 und 60 min. Die Unterschiede der Initialdurchmesser waren nach 15 und 30 min mit 1 %, nach 60 min mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit gesichert.

Dieses Ergebnis besagt, daß sich die Ausgangslage der Pupille während der Versuchsreihe unter dem Einfluß von NA 991 signifikant ändert: Die Pupillen zeigen deutliche Verkleinerungen. Die Tatsache, daß nach 15 min bei Gabe von 25 mg NA 991 noch keine signifikante Pupillenverengung zu beobachten ist, spricht dafür, daß das Medikament zu diesem Zeitpunkt seine volle Wirkung noch nicht entfaltet hatte.

Zu klären bliebe die Frage, ob es sich bei der gemessenen Pupillenverengung um eine Miose als Wirkung einer morphin- oder codein-ähnlichen Wirkung handelt, oder ob das Medikament eine angstdämpfende Wirkung besitzt, die den Trend der Kontrollversuche, sich mit zunehmender Versuchsdauer auf niedrigerem Niveau abzuspielen, nur verstärkt. In diesem Fall hätte das geprüfte Medikament eine angstdämpfende, sedierende Wirkung.

3. 3. 2 Maximale Pupillendurchmesser (s. Abb. 18)

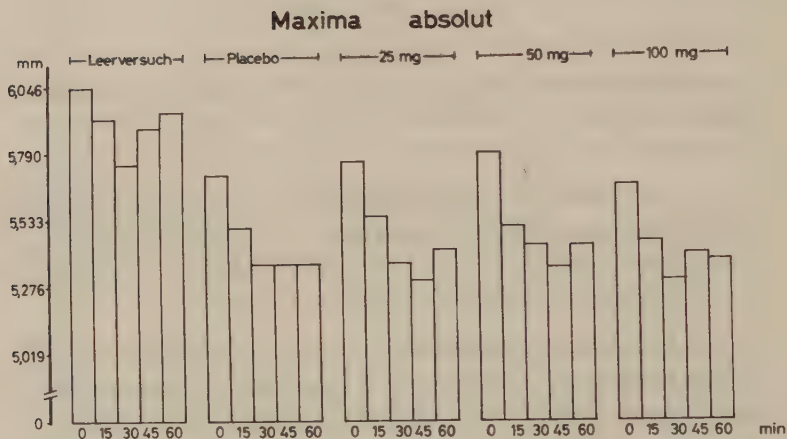


Abb. 18: Graphische Darstellung der Mittelwerte der maximalen Pupillendurchmesser zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' in den einzelnen Versuchsserien

Wie schon bei der Analyse der maximalen Pupillendurchmesser zum Schmerzreizende in den Kontrollversuchen festgestellt wurde (s. S. 41), unterschieden sich die genannten Durchmesser im Leerversuch zu den Zeiten 0 und 30 min und im Placebo-Versuch zu den Zeiten 30 und 45 min signifikant voneinander.

Die Prüfung der Differenzen der maximalen Durchmesser in den Versuchen mit 25, 50 und 100 mg NA 991 im t-Test für korrelierende Stichproben ergab folgende Werte:

Tab. 8 t-Werte der Differenzen der maximalen Pupillendurchmesser bei Schmerzreizen, jeweils verglichen mit dem Wert zum Zeitpunkt 0 min bei entsprechender Medikation

	0 - 15'	0 - 30'	0 - 45'	0 - 60'
25 mg NA 991	2.304	3.799	3.600	3.557
50 mg NA 991	2.748	4.194	4.624	3.286
100 mg NA 991	4.304	3.674	2.904	2.721

Die Anzahl der Freiheitsgrade betrug jeweils $n - 1 = 19$. Die Signifikanzschwelle für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei 2.093, die für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit bei 2.861.

Unter der Einwirkung von 25 mg NA 991 ließen sich auch die Unterschiede zwischen den maximalen Pupillendurchmessern zum Zeitpunkt 15 min und denen zum Zeitpunkt 45 min statistisch sichern (t -Wert = 3.180). Für die gleichen Zeiten ergaben sich auch im 50-mg-NA-991-Versuch signifikante Unterschiede (t -Wert = 2.134).

Aus Tab. 8 ist ersichtlich, daß sich alle beobachteten maximalen Pupillendurchmesser bei 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant von den Durchmessern, die bei den entsprechenden Versuchen zum Zeitpunkt 0 min beobachtet wurden, unterscheiden. Sie liegen insgesamt wesentlich niedriger.

Eine ähnliche Tendenz war auch in den Kontrollversuchen festgestellt worden. Es ist jedoch auffallend, daß sich die signifikanten Unterschiede schon nach 15-minütiger Einwirkung des Medikaments und noch nach 60 min einstellten.

Die Ergebnisse der Analyse der medikamentös beeinflussten Initialdurchmesser besagen, daß unter Einwirkung des Medikaments NA 991 sich die Initialdurchmesser der Pupillen während des Versuchs signifikant verkleinern. Somit können die früher als in den Kontrollversuchen einsetzenden Verkleinerungen der

maximalen Pupillendurchmesser zur bestätigung der Ergebnisse aus 3. 3. 1 (S. 52) herangezogen werden:

Auch anhand der Analyse der maximalen Pupillendurchmesser bei Schmerzreizende ergab sich eine hoch-signifikante Verkleinerung des Pupillendurchmessers in Abhängigkeit von der Versuchsdauer unter der Einwirkung des Medikaments NA 991.

3. 3. 3 Amplituden (s. Abb. 19)

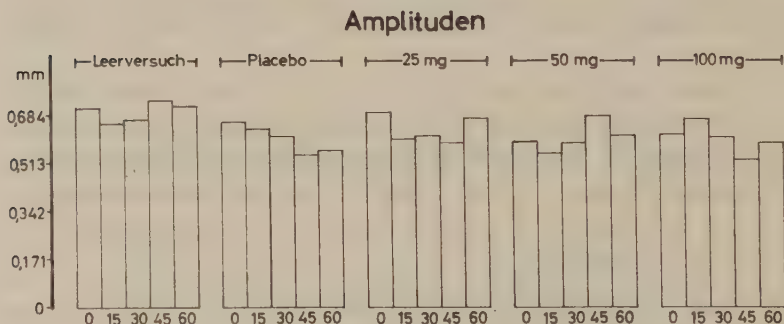


Abb. 19 Graphische Darstellung der Mittelwerte der Amplituden der Pupillenreaktion auf Schmerzreiz zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' in den einzelnen Versuchsserien

Die graphischen Darstellungen der Pupillenverläufe unter Gabe von 25, 50 und 100 mg NA 991, alle zum Vergleich der Amplituden von einem Punkt 0 ausgehend (s. Abb. 20, 21 u. 22) lassen erkennen, daß sich die einzelnen Pupillenreaktionen auf den Schmerzreiz nach 15-, 30-, 45- und 60-minütiger Einwirkung des Medikaments nicht wesentlich unterscheiden.

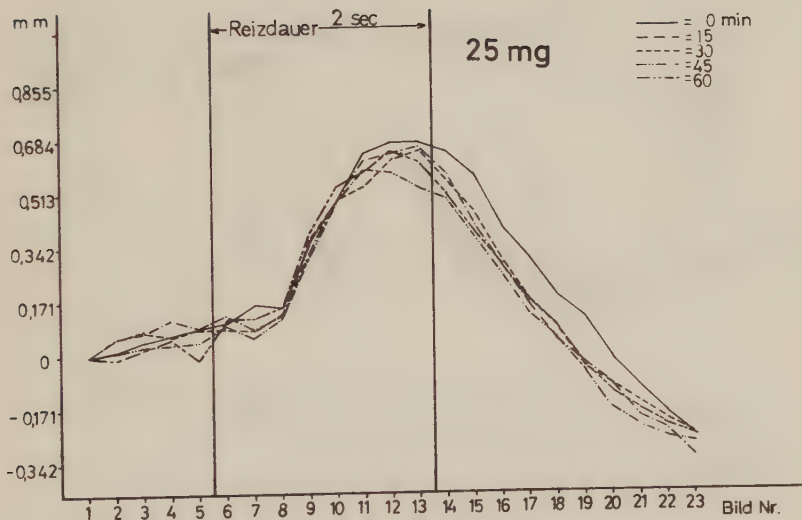


Abb. 20: Graphische Darstellung der Änderung des Pupillendurchmessers auf Schmerzreiz, beobachtet während $5 \frac{3}{4}$ s (= 23 Bilder lang), zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' bei p.o. Zufuhr von 25 mg NA 991. Alle Kurven gehen von einem fiktiven Punkt 0 aus.

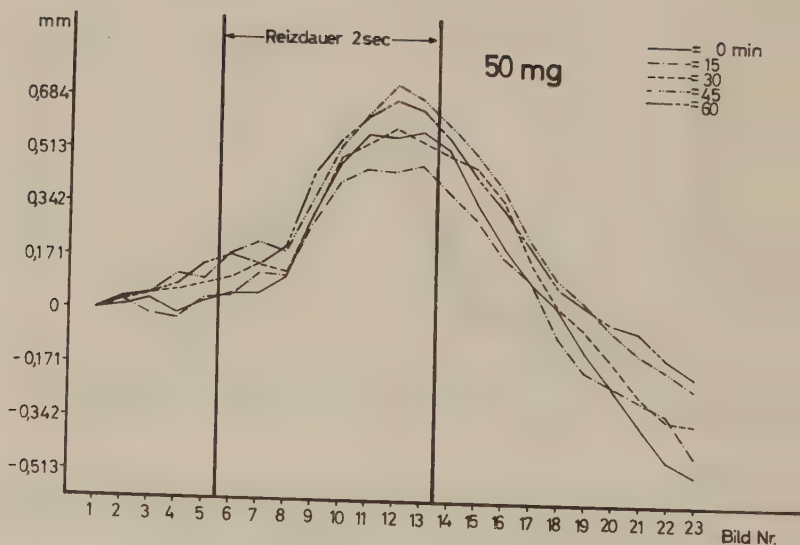


Abb. 21: Graphische Darstellung der Änderung des Pupillendurchmessers auf Schmerzreiz, beobachtet während $5 \frac{3}{4}$ s (= 23 Bilder lang), zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' bei p.o. Zufuhr von 50 mg NA 991. Alle Kurven gehen von einem fiktiven Punkt 0 aus.

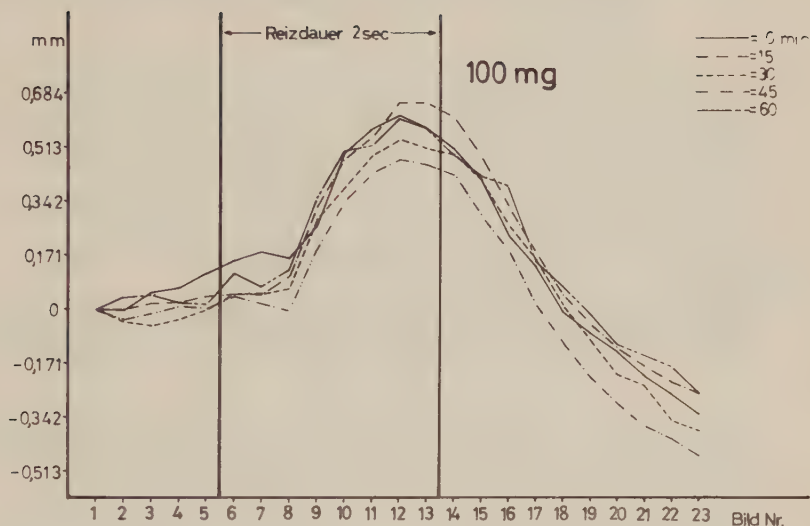


Abb. 22: Graphische Darstellung der Änderung des Pupillendurchmessers auf Schmerzreiz, beobachtet während $5 \frac{3}{4}$ s (= 23 Bilder lang), zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' bei p.o. Zufuhr von 100 mg NA 991. Alle Kurven gehen von einem fiktiven Punkt 0 aus.

Die rechnerische Aufschlüsselung der Unterschiede der Amplituden zu den Zeiten 15, 30, 45 und 60 min, jeweils bezogen auf den Wert zum Zeitpunkt 0 min bei entsprechender Medikation ergab:

Tab. 9 t-Werte der Differenzen der Amplituden der Pupillenreaktion bei Schmerzreizung, jeweils verglichen mit dem Wert zum Zeitpunkt 0 min bei entsprechender Medikation

	0 - 15'	0 - 30'	0 - 45'	0 - 60'
25 mg NA 991	1.675	1.502	1.884	0.668
50 mg NA 991	0.422	0.009	0.846	0.741
100 mg NA 991	1.048	0.090	1.033	0.288

Die Anzahl der Freiheitsgrade betrug jeweils $n - 1 = 19$. Die Signifikanzschwelle für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei 2.093, die für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit bei 2.861.

Kein Wert der Tab. 9 überschritt die geforderte Signifikanzschwelle für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

Auch der Vergleich der Amplituden zum gleichen Zeitpunkt bei verschiedener Medikation (s. Abb. 23, 24 u. 25) ergab keine statistisch bedeutsamen Unterschiede, die sich nicht auf zufällige Einflüsse zurückführen ließen.

Das bedeutet, daß sich in der vorliegenden Untersuchung eine analgetische Wirksamkeit des Medikaments NA 991, die sich in einer Verminderung der Erweiterungsreaktion der Pupillen auf Schmerzreiz bemerkbar machen würde, nicht nachweisen ließ.

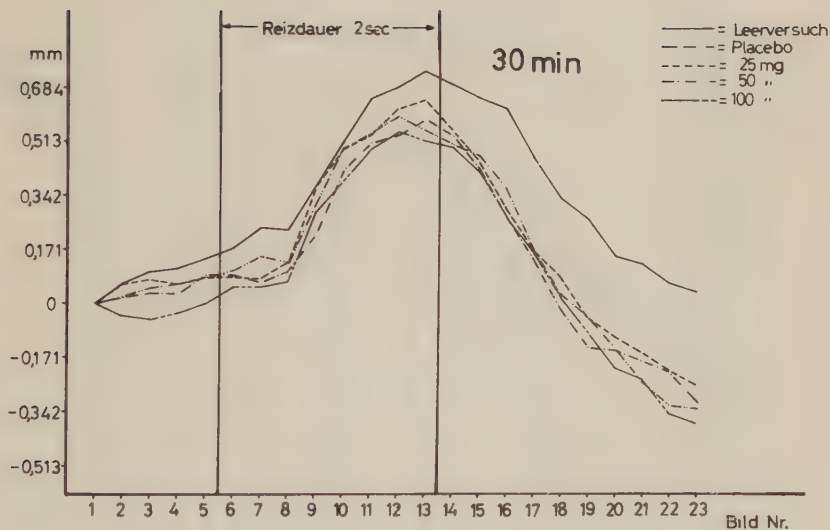


Abb. 23 Graphische Darstellung der Änderung des Pupillendurchmessers auf Schmerzreiz, beobachtet während $5 \frac{3}{4}$ s (= 23 Bilder lang), zum Zeitpunkt 30 min unter Medikation von 25 mg NA 991, 50 mg NA 991, 100 mg NA 991 und in den Kontrollversuchen. Alle Kurven gingen von einem fiktiven Punkt 0 aus.

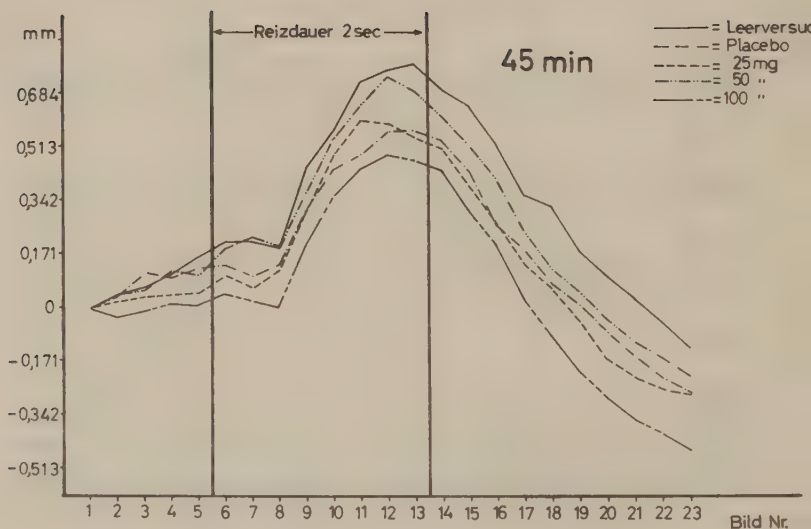


Abb. 24: Graphische Darstellung der Änderung des Pupillendurchmessers auf Schmerzreiz, beobachtet während $5 \frac{3}{4}$ s (= 23 Bilder lang), zum Zeitpunkt 45 min unter Medikation von 25 mg NA 991, 50 mg NA 991, 100 mg NA 991 und in den Kontrollversuchen. Alle Kurven gingen von einem fiktiven Punkt 0 aus.

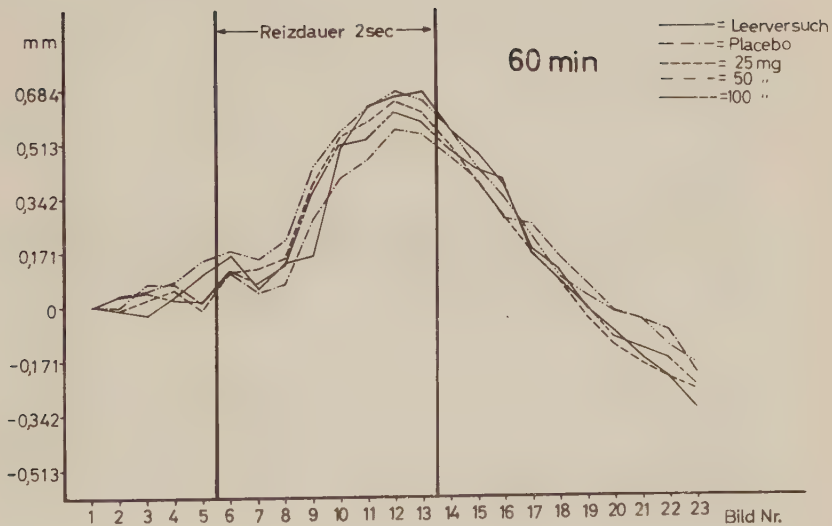


Abb. 25: Graphische Darstellung der Änderung des Pupillendurchmessers auf Schmerzreiz, beobachtet während $5 \frac{3}{4}$ s (= 23 Bilder lang), zum Zeitpunkt 60 min unter Medikation von 25 mg NA 991, 50 mg NA 991, 100 mg NA 991 und in den Kontrollversuchen. Alle Kurven gingen von einem riktiven Punkt 0 aus.

3. 3. 4 Restitution (s. Abb. 26)

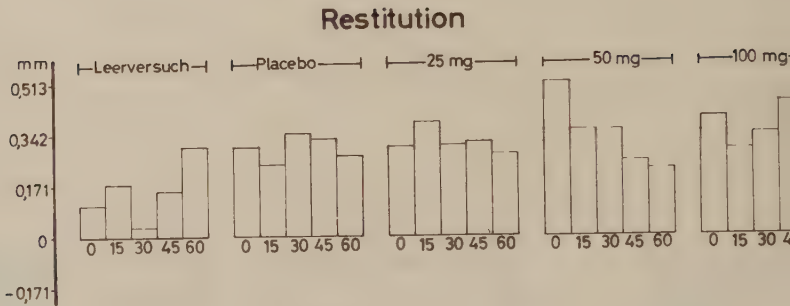


Abb. 26: Graphische Darstellung der Mittelwerte der Differenzen zwischen dem Pupillendurchmesser bei Bild 23 und dem Initialdurchmesser (Restitution) zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' in den einzelnen Versuchsserien

Bei der Berechnung der t-Werte für die Differenzen der Restitution (zur Definition s. S. 36), wobei jeder Wert zum Zeitpunkt 15, 30, 45 und 60 min korreliert wurde mit dem entsprechenden bei gleicher Medikation zum Zeitpunkt 0 min, ergaben sich folgende Werte:

Tab. 10 t-Werte der Differenzen der Restitution, jeweils verglichen mit dem Wert zum Zeitpunkt 0' bei gleicher Medikation

	0 - 15'	0 - 30'	0 - 45'	0 - 60'
25 mg NA 991	1.113	0.045	0.215	0.215
50 mg NA 991	1.569	1.757	3.738	3.081
100 mg NA 991	1.646	0.567	0.738	1.737

Die Anzahl der Freiheitsgrade betrug jeweils $n - 1 = 19$. Die Signifikanzschwelle für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei 2.093, die für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit bei 2.861.

Für 25 und 100 mg NA 991 ergeben sich keine signifikanten Unterschiede der Restitutionswerte zu den verschiedenen Zeiten. Bei der Dosis von 50 mg NA 991 treten signifikante t-Werte für die Differenzen 0 - 45 min und 0 - 60 min auf. Bei der Entscheidung der Frage, ob es sich um eine Medikamentwirkung oder um einen zufälligen Effekt handelt, wurden die absoluten Restitutionsgrößen betrachtet. Der Wert zum Zeitpunkt 0 min bei dem 50-mg-NA-991-Versuch liegt offensichtlich - wenn auch nicht signifikant - höher als alle anderen Werte zum gleichen Zeitpunkt. Diese Beobachtung und auch die Tatsache, daß Restitutionsunterschiede bei keiner anderen Dosis des Medikaments gefunden wurden, sprechen dafür, daß die Ursache für die signifikanten Differenzen nicht in dem applizierten Medikament zu suchen ist.

Die Restitutionswerte des 50-mg-NA-991-Versuchs wurden nun mit denen des Placebo-Versuchs jeweils bei 45 und 60 min statistisch mit dem t-Test verglichen. Die t-Werte waren nicht signifikant. Das bedeutet, daß die Ursache für die gefundenen Signifikanzen in dem besonders hohen 0-min-Wert des 50-mg-Versuches zu finden ist.

3. 3. 5 Kontraktionsgeschwindigkeit der Pupille nach Beendigung des Schmerzreizes (s. Abb. 27)

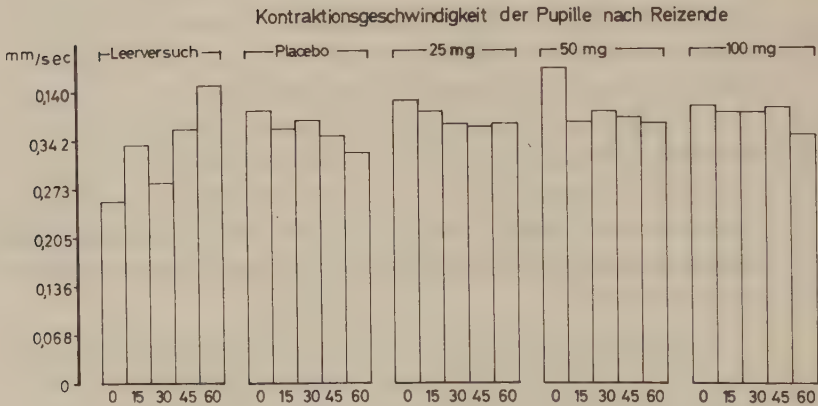


Abb. 27: Graphische Darstellung der Mittelwerte der Kontraktionsgeschwindigkeit der Pupille nach Beendigung des Schmerzreizes zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' in den einzelnen Versuchsserien

Die Berechnung der t-Werte für die Unterschiede in den Kontraktionsgeschwindigkeiten der Pupille nach Schmerzreizende jeweils korreliert mit der Geschwindigkeit zum Zeitpunkt 0 min bei entsprechender Medikation ergab für den 25-mg-NA-991- und den 100-mg-NA-991-Versuch keine signifikanten Werte. Beim 50-mg-NA-991-Versuch wurde für die Differenz der Werte von 0 und 45 min ein t-Wert von 2.178 errechnet, der mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant ist. Wie schon bei der Restitution so fällt auch bei der Kontraktionsgeschwindigkeit ein etwas erhöhter Wert im 50-mg-Versuch zum Zeitpunkt 0 min auf.

Die Unterschiede der Werte beim 50-mg-NA-991-Versuch zum Zeitpunkt 45 min zu denen beim Placebo-Versuch bei gleicher Zeit waren nicht signifikant. Auch hier kann, da sonst keine weiteren Signifikanzen auftraten, der signifikante Unterschied der Kontraktionsgeschwindigkeiten zu 0 und 45 min bei 50 mg NA 991 nicht als Wirkung des Medikaments angesehen werden. Es scheint - wie bei der Restitution - der erhöhte 0-min-Wert, der zwar zum entsprechenden Placebo-Wert nicht signifikant ist, die Ursache des gesicherten Unterschieds zu sein.

3. 4 Nebenwirkungen

3. 4. 1 Parästhesien

Schon während der Versuche und ungefragt berichteten eine Reihe von Versuchspersonen über ein bestimmtes Phänomen: Sie verspürten ein "Kribbeln", oder "Kältegefühl" oder eine "Gänsehaut", das auf der Kopfhaut beginne, sich dann aber manchmal über Hals und Schultern den Rücken hinunter fortsetze.

Fragen nach Parästhesien solcher Art wurden daraufhin in den Fragebogen, der jeder Versuchsperson nach dem Versuch vorgelegt wurde, einbezogen. Da es sich um einen Doppel-Blind-Versuch handelte - wie ausgeführt - kam eine Beeinflussung seitens des Versuchsleiters nicht in Betracht.

Die Auswertung der Fragebögen im Hinblick auf die aufgetretenen Parästhesien ergab:

Von den 20 Versuchspersonen, die eine Dosis von 100 mg NA 991 erhalten hatten, berichteten 19 über Auftreten der beschriebenen Parästhesien. Von den 20 Probanden, denen eine Dosis von 50 mg NA 991 gegeben worden war, berichteten 18 über Parästhesien. 12 der 20 Versuchspersonen, denen 25 mg NA 991 p.o. verabreicht worden war, hatten Parästhesien bemerkt.

Im Kontrollversuch, in dem nur Placebos gegeben worden waren, hatte keine einzige Versuchsperson über Parästhesien berichtet, d.h. daß die Parästhesien auf keinen Fall Folge der Schmerzapplikation sein können.

Die Auswertung mit dem χ^2 -Test ergab:

für den 100-mg-Versuch einen χ^2 -Wert von 18.013

für den 50-mg-Versuch einen χ^2 -Wert von 15.467

für den 25-mg-Versuch einen χ^2 -Wert von 7.872

Die Signifikanzschwelle für 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei 3.841, für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit bei 6.635.

Alle errechneten χ^2 -Werte überschritten die Signifikanzschwelle für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit und sind damit als hoch-signifikant zu bezeichnen. Das bedeutet, daß das untersuchte Medikament NA 991 Nebenwirkungen hervorbringt, die mit dem Begriff "Parästhesien" nur ungefähr beschrieben werden können.

3. 4. 2 Euphorie

Einige Versuchspersonen hatten im Anschluß an die Versuche eine Euphorie angegeben.

Von den 20 Probanden, die am 100-mg-NA-991-Versuch teilnahmen, berichteten 5 über Euphorie, die sie verspürt hatten, beim 50-mg-Versuch berichtete keine Versuchsperson über Euphorie, beim 25-mg-Versuch allerdings waren es 3 Versuchspersonen, die eine Euphorie beschrieben. Im Placebo-Versuch war bei niemandem Euphorie aufgetreten. Die errechneten χ^2 -Werte ergaben für keine der Angaben signifikante Ergebnisse.

Dennoch scheinen möglicherweise die Ergebnisse nicht rein zufälliger Natur zu sein; denn bei 2 Versuchen, die aus technischen Gründen wiederholt werden mußten, trat wiederum Euphorie auf - das eine Mal bei einer Dosis von 100 mg NA 991, das andere Mal bei einer Dosis von 25 mg. Dazu ist zu bemerken, daß die Versuchspersonen nicht wußten, um welchen Versuch es sich bei dem wiederholten handelte.

3. 4. 3 Kopfschmerzen

Da das Analgetikum an gesunden Versuchspersonen und nicht an Patienten mit pathologischen Schmerzen geprüft wurde, konnte nur in den Fällen, in denen die Probanden zufällig zu Versuchsbeginn Kopfschmerzen hatten, die analgetische Wirkung des Medikaments beobachtet werden. Die Versuchspersonen waren jeweils vor und nach dem Versuch nach Kopfschmerzen befragt worden. Es ergab sich:

Kopfschmerzen	verschwunden	geblieben	aufgetreten	weder vorher noch nachher
Placebo	3	2	0	14
25 mg NA 991	2	0	1	17
50 mg NA 991	1	0	0	19
100 mg NA 991	0	0	3	16

Die Zahl der Angaben ist in diesem Fall zu klein, um die Ergebnisse statistisch auswerten zu können. Ein Trend in die Richtung, daß durch das Medikament etwa Kopfschmerzen aufgetreten wären, war jedenfalls nicht zu beobachten.

3. 4. 4. Müdigkeit

Auch für die Angaben über Müdigkeit trifft das bei dem Abschnitt 'Kopfschmerzen' Gesagte zu. Folgende Aussagen wurden gemacht:

Müdigkeit	verschwunden	geblieben	aufgetreten	weder vorher noch nachher
Placebo	0	2	4	13
25 mg NA 991	3	2	2	13
50 mg NA 991	1	5	3	10
100 mg NA 991	4	2	5	7

Auch in diesem Fall war die Anzahl der Beobachtungen zu klein, um eine statistische Auswertung anzuschließen. Ein eindeutig sedierender Effekt konnte nicht nachgewiesen werden.

4. O D I S K U S S I O N D E R E R G E B N I S S E

Bei der Untersuchung der Algotpupillogramme im Leer- und im Placebo-Versuch konnte festgestellt werden, daß sich im Verlaufe einer Stunde (in der zu den Zeiten 0', 15', 30', 45' und 60' untersucht wurde) keine signifikanten Änderungen in Initialdurchmesser, Amplitude und Restitution ergaben. Das spricht für die Konstanz der applizierten Schmerzreize und für gleichmäßige Versuchsbedingungen.

Es wurde überlegt, ob eine Korrelation zwischen Initialdurchmesser und Amplitude etwa in der Form bestehen könnte, daß bei großem Ausgangswert die Erweiterungsmöglichkeit der Pupille eingeschränkt sein könnte. Die sich anschließenden Berechnungen konnten keine eindeutige Antwort auf diese Frage geben. Deshalb sollte bei weiteren Untersuchungen mit der algotpupillometrischen Methode zunächst die Frage einer Korrelation von Initialdurchmesser und Amplitude geprüft werden.

Die initiale Verengung, die auch in vorhergegangenen Versuchsreihen bemerkt worden war, konnte eindeutig als Reaktion auf das Aufleuchten der Reizmarkierungslampe identifiziert werden.

Bei allen Messungen ergab sich, daß das Öffnungsniveau der Pupille beim jeweils ersten Versuch, also zum Zeitpunkt 0', ein weit höheres war als in den übrigen Versuchen. In beiden Kontrollversuchen ließen sich signifikante Unterschiede in den maximalen Durchmessern der Pupille gegen Ende des Schmerzreizes für die Differenzen der Werte von 0 - 30 min (und für den Placebo-Versuch auch für 0 - 45 min) nachweisen. Diese Tatsache spricht für den Einfluß von Angst, die vor dem ersten Versuch offensichtlich regelmäßig größer gewesen sein muß als vor dem 2., 3. und anschließenden Versuch. Bei der Untersuchung der Kontraktionsgeschwindigkeiten der Pupille nach Reizende in den Kontrollversuchen wurden signifikante Unterschiede nach 15, 45 und 60 min im Leerversuch gemessen,

keine dagegen im Placebo-Versuch. Diese Tendenz der Pupille im Leerversuch, sich mit der Zeit immer schneller zu kontrahieren, wurde mit Abnahme der angstbedingten Mydriasis erklärt.

Eine pharmakologische Beeinflussung des Alogpupillogramms durch das Medikament NA 991 ließ sich in der Tendenz der Ausgangsweiten der Pupillen erkennen, sich im Laufe des Versuchs signifikant zu verkleinern. Ob es sich in diesem Fall um eine Miose handelt, die auf Grund einer morphin- oder codein-ähnlichen Wirkung des Medikaments hervorgerufen wird, oder um eine angstbeseitigende, sedierende Wirkung, die die Angst vor dem Schmerzreiz zu dämpfen imstande war, läßt sich auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht entscheiden.

Es wird empfohlen, eine Versuchsserie anzuschließen, in der ausschließlich die Pupillenweite der Versuchsperson beobachtet wird, ohne einen Schmerzreiz zu verabreichen, um damit den Angstfaktor aus der Untersuchung zu beseitigen.

In jedem Fall scheint es sich bei dem geprüften Pharmakon um eine Substanz zu handeln, die ihren Angriffsort im corticalen Bereich hat und nicht auf die periphere Schmerzleitungsbahn (Rezeptor, Neurit, Substantia gelatinosa, Tractus spinothalamicus lateralis, Mittelhirn oder spezifische Relaisstation im Thalamus) wirkt, deren Blockade mit Hilfe der algopupillometrischen Methode erfaßt werden kann.

Eine Verminderung der Erweiterungsreaktion der Pupillen auf den Schmerzreiz konnte nicht beobachtet werden.

An Nebenwirkungen wurden Parästhesien (von den Versuchspersonen überwiegend als "Kribbeln" beschrieben) und Euphorie bemerkt. Die Parästhesien traten hoch-signifikant bei allen verabreichten Dosen (25, 50, 100 mg NA 991) auf, die aufgetretenen Euphorien waren in keinem Fall signifikant, ließen sich jedoch in zwei Fällen reproduzieren.

5. 0 Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wird mit der von MÜLLER-LIMMROTH und SCHWALM (53) entwickelten Methode der Algotupillometrie das Medikament NA 991 der Fa. Dr. Karl Thomae, Biberach an der Riss, auf seine analgetische Wirksamkeit in den Dosen 25, 50 und 100 mg untersucht.

Zunächst wird das physiologische Algotupillogramm im Leer- und im Placebo-Versuch analysiert. Es zeigt sich, daß die Angst vor dem zu erwartenden Schmerz in den ersten Versuchen zum Zeitpunkt 0 min eine Mydriasis verursacht.

Initialdurchmesser, Amplituden und Restitution zeigen keine statistisch bedeutsamen Unterschiede, was für die Konstanz der applizierten Schmerzreize und die Brauchbarkeit der verwandten Methode spricht.

Das Medikament NA 991 zeigt keine Wirksamkeit in bezug auf die erwartete Erweiterungsverminderung der Pupillen bei Schmerzreizung. Es scheint sich um eine mehr kortikal wirkende Substanz zu handeln, da die Ausgangsweiten der Pupillen im Verlauf des Versuchs eine abnehmende Tendenz zeigen. Ob es sich um eine Miose infolge Einwirkung eines morphin- oder codein-ähnlichen Wirkstoffs oder um eine Verminderung der angstbedingten Mydriasis auf Grund eines sedierenden Effektes handelt, läßt sich aus den Untersuchungsergebnissen nicht entscheiden.

Die Substanz NA 991 rief in allen Dosen bei den Versuchspersonen Parästhesien hervor, die hauptsächlich als "Kribbeln" beschrieben wurden. Die Häufigkeit der beobachteten Euphorien war nicht signifikant.

6. O L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AMASSIAN, V.E. und : J. Neurophysiol. 17, 575
R.V. DEVITO (1954)
2. BISHOP, G.H. : J. nerv. ment. Dis. 128,
89 (1959)
3. BEECHER, H.K. : "Measurment of Subjective
Responses" Oxford Univ. Press,
New York (1959)
4. BECKER, D.P., H. GLUCK, : Fed. Proc. Fed. Am. Soc.
J.A. JANE u. R.W. ECKSTEIN Exp. Biol. 26, 491 (1967)
5. BECKER, D.P., H. GLUCK : Anat. Rec. 157, 211 (1967)
und J.A. JANE
6. BECKER, D.P., H. GLUCK, : J. Neurosurg. 30, 1 (1969)
F.E. NULSEN u. J.A. JANE
7. BOWSHER, D. : Brain 80, 606 (1957)
8. BRODAL, A. u. G.F. ROSSI : Am. Med. Ass. Arch. Neurol.
Psychiat. 74, 68 (1955)
9. CAVALLI-SFORZA, L. : "Biometrie" Gustav Fischer
Verlag, Stuttgart (1969)
10. DÉJÉRINE, J. u. E.F. ROUSSY: Rev. neurol. 14, 521 (1906)
11. DOCUMENTA GEIGY : Wissenschaftliche Tabellen,
6. Aufl. (1962)
12. EARLE, K.M. : J. Comp. Neurol., Philadel-
phia 96, 96 (1952)
13. ELLIOT, H.W. u. E.L. WAY : Clin. Pharmacol. Ther. 2,
713 (1961)
14. FRENCH, L.A., S.N. CHOU : In "Henry Ford, Hospital
u. S.L. STORY International Symposium on
Pain" (Ed. R.S. KNIGHTON u.
P.R. DUMKE) Little Brown,
Boston (1966) pp 311
15. GASSER, H.S. : Res. publ. Ass. nerv. ment.
Dis. 23, 44 (1943)
16. GLEES, P. u. R.A. BAILEY : Mschr. Psychiat. Neurol.
122, 129 (1951)

17. GRAF, C.J. : J. Int. Coll. Surg. 43,
622 (1965)
18. HAGBARTH, K.E. u. : J. Neurophysiol. 17, 295
D.I.B. KERR (1954)
19. HAGEN, E., H. KNOCHE, D.C.: Proc. R. Soc. 141 B, 279
SINCLAIR u. G. WEDDELL (1953)
20. HALL, K.R.L. u. E. STRIDE : Br. J. Med. Psychol. 27,
48 (1954)
21. HASSLER, R. : Acta Neurochir. 8, 23 (1960)
22. HEINBECKER, P., G.H. : Arch. Neurol. Psychiat. 29,
BISHOP u. J. O'LEARY 771 (1933)
23. HENSEL, H. : Verh. dtsch. Ges. Inn. Med.
72, 35 (1967)
24. HILL, H.E., C.H. KORNETSKY: Arch. Neurol. Psychiat. 67,
H.G. FEANARY u. A. WIKLER 612 (1952)
25. IGGO, A. : Q. Il Exp. Physiol. 44, 362
(1959)
26. IGGO, A. : J. Physiol., Lond. 152,
337 (1960)
27. KAST, E.C. : J. Lab. Clin. Med. 58, 835
(1961)
28. KERR, F.W.L. u. : Arch. Neurol. 15, 308 (1966)
R.H. MILLER
29. KLÜVER, H. u. P.C. BUCY : Arch. Neurol. Psychiat. 42,
974 (1939)
30. KOHNSTAMM, O. u. : Dtsch. Zschr. Nervenkh. 36,
F. QUENSEL 182 (1908)
31. KOLL, W., J. HAASE, R.M. : Pflügers Archs ges. Physiol.
SCHÜTZ u. B. MÜHLBERG 272, 270 (1961)
32. KOLL, W. : In "The Assessment of Pain
in Man and Animals" (Ed. C.A.
KEELE u. R. SMITH), Living-
stone, Edinburgh (1962) pp 92
33. KUNTZ, A. u. C.A. RICHINS : J. Neurophysiol. 2, 1 (1946)
34. LASHLEY, K.S. : In "Council for International
Organizations of Medical
Sciences. Brain Mechanisms

- and Consciousness." Oxford,
pp 52
35. LELE, P.P. u. G. WEDDELL : Brain 79, 119 (1956)
36. LEWIS, T. u. E.E. POCHIN : Clin. Sci., Lond. 3, 67
(1937)
37. MC' KENZIE : zit. nach A. FEKETE, Lehrb.
d. Physiol., Ed. BÁLINT, P.,
Akadémiai Kiadó, Budapest
(1963) pp 945
38. MAGNI, F., R. MELZACK, : Arch. Ital. Biol. 97, 357
G. MORUZZI u. C.J. SMITH (1959)
39. MARK, V.H. et al. : Confin. Neurol. 22, 238 (1962)
40. MAY, W.P. : Brain 29, 742 (1906)
41. Mc DONALD, W.I. : Brain 86, 501 (1963)
42. MEHLER, W.R. : In "Henry Ford Hospital Inter-
national Symposium on Pain"
(Ed. R.S. KNIGHTON u. P.R.
DUMKE) Little Brown, Boston
(1966) pp 11
43. MEHLER, W.R., M.E. : Brain 83, 718 (1960)
FEFERMAN u. W.J.H. NAUTA
44. MELZACK, R. u. T.H. SCOTT : J. comp. physiol. Psychol.
50, 155 (1957)
45. MELZACK, R., W.A. STOTLER : J. Neurophysiol. 21, 353
u. W.K. LIVINGSTON (1958)
46. MELZACK, R. u. P.D. WALL : In "Pain" (Ed. A. SOULAIRAC,
J. CAHN u. J. CHARPENTIER)
London (1968) pp 11
47. MENDELL, L.M. : Exp. Neurol. 16, 316 (1966)
48. MITTENECKER, E. : "Planung u. statist. Auswer-
tung von Experimenten (1963)
49. MONJÉ, M. u. O. RITTER : Arzneim.-Forsch. 9, 753 (1959)
50. MOUNTCASTLE, V.B., W.H. : Science 155, 597 (1967)
TALBOT, I. DARIAN-SMITH u.
H.H. KORNHUBER
51. MÜLLER, J. : Zur vergleichenden Physiologie
des Gesichtssinnes des Men-

52. MÜLLER-LIMMROTH, W. : Wissen und Praxis, Heft 26 (1962)
53. MÜLLER-LIMMROTH, W. u. E. SCHWALM : Klin. Wschr. 42, 457 (1964)
54. NATHAN, P. : Brain 82, 610 (1959)
55. NOORDENBOS, W. : "Pain", Elsevier, Amsterdam (1959) pp 182
56. PAWLOV, I.P. : "Conditioned Reflexes", Milford, Oxford (1938)
57. PENFIELD, W. u. E. BOLDREY : Brain 60, 389 (1937)
58. PETRÉN, K. : Arch. Psychiat. Nervenkr. 47, 495 (1910)
59. RANSON, V.W. u. P.R. BILLINGSLY : Amer. J. Physiol. 42, 16 (1916)
60. ROSSI, G.F. u. A. BRODAL : J. Anat. London 90, 42 (1956)
61. RUCH, T.C. : In "Medical physiology and biophysics" (Ed. T.C. RUCH u. J.F. FULTON) Saunders, Philadelphia (1960) p 300 u. 351
62. SCHWALM, E. : "Algo puillometrie. Registrierung der schmerzbedingten Pupillenerweiterung beim Menschen und deren pharmakolog. Beeinflussung" Inaug.-Diss. Münster (1964)
63. SHERRINGTON, C. : The integrative action of the nervous system, Yale University Press, New Haven (1926)
64. STERNBACK, R.A. : Pain: A Psychophysiologic Analysis. New York, Academic Press (1968)

65. SWEET, W.H., J.C. WHITE, : Transact. Amer. Neuro. Ass.
B. SELVERSTONE u. R. NILGES 75, 165 (1950)
66. VON FREY, M. : Ber. sächs. Ges. Wiss. Math-
Phys. Cl. 47, 166 (1895)
67. WALKER, A.E. : Lancet 70, 279 (1950)
68. WALL, P.D. u. : Arch. Neurol. 2, 365 (1960)
J.R. CRONLY-DILLON
69. WAY, E.L. : New Concepts in Pain and
its Clinical Management.
Philadelphia, F.A. Davis
Co. (1967)
70. WEDDELL, G. : Ann. Rev. Psychol. 6, 119
(1955)
71. WERNER, G. u. V.B. : J. Neurophysiol. 28, 359
MOUNTCASTLE (1965)
72. WHITE, J.C. u. : In "Pain: Its Mechanisms
W.H. SWEET and Neurosurgical Control",
C.C. THOMAS, Springfield,
Illinois (1955) pp 736
73. WHITELOCK, D.G. u. : J. Neurophysiol. 22, 133
E.R. PERL (1959)
74. ZOTTERMANN, Y. : Acta med. scand. 80, 185
(1933)

Nachwort

Für die Überlassung des Themas und für anregende Diskussion möchte ich Herrn Professor Dr. med. Wolf Müller-Limmroth, für freundliche Unterstützung und wertvollen Rat Herrn Dr. med. Wolfgang Ehrenstein, sehr herzlich danken. Herrn Professor Dr. med. Otto-Erich Lund danke ich für das liebenswürdigerweise übernommene Korreferat dieser Arbeit.

Finanzielle Mittel und Medikamente wurden von der Fa. Dr. Karl Thomae, Biberach an der Riss, gestellt.

Lebenslauf

Ich wurde am 14. Febr. 1945 in Berlin als Tochter des Prof. Dr. Kurt Maetzig, Doktor der technischen Wissenschaften, ord. Professor an der Filmhochschule Babelsberg und Filmregisseur, und seiner Ehefrau Dr. Marion Keller-Maetzig, geb. Keller, Doktor der Physik, Journalistin, geboren. 1964 legte ich in Baden-Baden am humanistischen Gymnasium 'Hohenbaden' die Reifeprüfung ab. Anschließend erhielt ich zwei Jahre lang an einer Tageszeitung in Düsseldorf eine Ausbildung als Redakteurin. Im Sommersemester 1966 begann ich in München das Studium der Soziologie, Germanistik und Psychologie, das ich nach drei Semestern zugunsten der Humanmedizin aufgab. Nach der naturwissenschaftlichen und ärztlichen Vorprüfung, die ich beide an der Ludwig-Maximilians-Universität in München ablegte, bestand ich am 15. Juni 1973 mein Staatsexamen mit der Note 'sehr gut'.

